

IMMOBILISATION DES MAMMIFÈRES SAUVAGES
ET APPORTS DE L'ETORPHINE
EN NEUROLEPTANALGÉSIE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

présentée

à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD de LYON
(Médecine-Pharmacie)

et soutenue publiquement le 13 Décembre 1972
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Michel GRANGE

né le 11 Novembre 1948 à LYON 6° (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552607_0018

IMMOBILISATION DES MAMMIFÈRES SAUVAGES
ET APPORTS DE L'ETORPHINE
EN NEUROLEPTANALGÉSIE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

présentée

à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD de LYON

(Médecine-Pharmacie)

et soutenue publiquement le 13 Décembre 1972

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Michel GRANGE

né le 11 Novembre 1948 à LYON 6^e (Rhône)



PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur M. le Professeur FROGET

Directeurs Honoraires MM. les Professeurs JUNG, TAPERNOUX, FLORIO

PROFESSEURS

15 Chaires.

- | | |
|---|--------------|
| 1 - Pharmacie et Toxicologie | M. LORGUE |
| 2 - Anatomie descriptive, Extérieure, Anatomie appliquée | M. BARONE |
| 3 - Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie | M. BOST |
| 4 - Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique | M. LUCAM |
| 5 - Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale | M. FLACHAT |
| 6 - Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne .. | M. EUZEBY |
| 7 - Pathologie médicale des équidés et des carnivores, législation
vétérinaire | M. FONTAINE |
| 8 - Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour | M. COTTEREAU |
| 9 - Technique, chirurgicale, Pathologie chirurgicale | M. COULON |
| 10 - Obstétrique, Pathologie de la Reproduction | M. BERTRAND |
| 11 - Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie | M. OUDAR |
| 12 - Ethnologie, Zootechnie, Economie rurale | M. FROGET |
| 13 - Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation | M. WOLTER |
| 14 - Physique et Chimie biologiques et médicales | M. MAGAT |
| 15 - Maladies contagieuses, Zoonoses, Législation sanitaire | M. JOUBERT |

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BUSSIERAS, FERNEY (Détachés à l'Institut de Médecine et des Sciences Vétérinaires de DAKAR).

MM. JEAN-BLAIN, CHANTEGRELET, LAPRAS.

MAITRES ASSISTANTS AGREGES

MM. DELATOUR, DESCHANEL, LE NIHOUANNEN.

MAITRES ASSISTANTS

MM. BOIVIN, GASTELLU, LAURENT, M^{le} LAVAL, MM. MOUTHON, PRAVE.

ASSISTANTS

Mme CHAUVE, MM. COURAGE, BASTIEN Gilles, Mme BASTIEN Jacqueline, MM. DALBIEZ, FARGES, GIRAUD, LEBRETTE, Mme RACHAIL, M. VOISIN.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur FAUCON de la Faculté de Médecine

Premier Assesseur : M. le Professeur BOST de l'Ecole Nationale Vétérinaire

Deuxième Assesseur : M. le Professeur BERTRAND de l'Ecole Nationale Vétérinaire.



L'Université Claude Bernard (Médecine-Pharmacie), de Lyon et l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur FAUCON

Professeur de Pharmacologie à la Faculté Mixte de Pharmacie et
de Médecine de Lyon,

*qui a bien voulu juger ce travail et présider notre Jury de
Thèse.*

*En témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre
profond respect.*

A Monsieur le Professeur BOST

Professeur de Physiologie, Pharmacodynamie et Thérapeutique à
l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

*qui nous a toujours accueilli chaleureusement dans son service ; nous lui devons l'idée de ce travail et des encouragements renouvelés depuis plus de 3 ans.
Sans son aide, sa compréhension et sa patience, ce travail n'aurait pu aboutir.*

Que cette thèse soit pour lui un modeste gage de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BERTRAND

Professeur d'Obstétrique et de Pathologie de la Reproduction à
l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Nous aurions aimé réaliser un travail sous son autorité car il nous a toujours réservé un accueil familial et s'est souvent montré indulgent à notre égard. Nous tenons à le remercier pour la grande sollicitude qu'il nous a manifesté.

Qu'il soit assuré de notre profonde et indéfectible reconnaissance.

A tous nos Maîtres de l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON

*et de l'Institut d'Elevage et de Médecine Vétérinaire
des pays tropicaux (MAISONS—ALFORT)*

A Mademoiselle C.M. LING, Product Manager
Pharmaceutical Division
Reckitt and Colman. Angleterre.

*qui nous a procuré une documentation importante sur
l'Etorphine et nous a très gracieusement fait parvenir
des échantillons d' "IMMOBILON" – "RIVIVON" à
des fins expérimentales.*

*Nous regrettons de ne pouvoir publier ici les résultats
complets des essais qui sont actuellement en cours.*

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur E. SAWYER, Pharmaceutical Sales Division
Reckitt and Colman Ltd.
République Sud-Africaine,

*pour l'intérêt qu'il nous a manifesté au cours de notre sé-
jour en Afrique du Sud.*

Nos très sincères remerciements.

*Nous remercions très vivement la Firme RECKITT and COLMAN
(Grande Bretagne) qui a bien voulu nous adresser de très nombreux
échantillons d' "IMMOBILON – REVIVON".*

Au Docteur A.M. HARTHOORN

Chef de la Conservation de la Nature. Transvaal. République
Sud-Africaine.

*qui nous a accueilli avec une extrême gentillesse dans
son Service et a mis sa bibliographie personnelle à no-
entière disposition. Il a su nous encourager dans un do-
maine que nul ne connaît mieux que lui et nous aurions
aimé lui confier la correction de cette thèse à l'élabora-
tion de laquelle il a beaucoup contribué.*

*En témoignage d'une grande admiration pour ses tra-
vaux.*

A Monsieur le Professeur W. JENKINS

Professeur de Pharmacologie à l'Université Vétérinaire d'Onderst-
poort - Transvaal, République Sud-Africaine.

*qui nous a ouvert son Département dès notre arrivée et
nous a permis de mettre pleinement à profit notre court
séjour dans son pays.*

Très respectueux hommages.

Aux Docteurs OWEN et LITTLEJOHN

Professeurs de Physiologie à l'Université Vétérinaire d'Onderstpoort
Transvaal, République Sud-Africaine.

pour la bienveillance qu'ils nous ont manifesté.

Au Docteur J.P. SMIT

Vétérinaire du Jardin Zoologique de Pretoria.

dont l'accueil a été chaleureux ; nous avons beaucoup appris à son contact.

Au Docteur U. de Van PIENAAR

Chef biologiste du Parc Krüger. République Sud-Africaine.

Pour la gentillesse de son accueil et les nombreuses publications qu'il nous a données.

Au Docteur E. YOUNG,

Vétérinaire du Parc Krüger. Afrique du Sud.

qui nous a initié à la pratique de l'Immobilisation en brousse et nous a consacré un temps qui lui était précieux.

Nos très sincères remerciements.

Aux Docteurs M.E. et P.J. KEEP

Vétérinaires des Parcs Nationaux du Natal (Afrique du Sud).

Ils nous ont accueilli avec une extrême hospitalité à Hluhluwe.

Nous leur souhaitons toute la chance qu'ils méritent pour "l'Opération Rhino".

Au Docteur W. JORDAN

R.S.P.C.A. Londres.

*Nous aurions aimé travailler avec lui plus longuement.
Nous le remercions de son extrême gentillesse à notre
égard.*

**Aux Parcs Nationaux du Natal (Afrique du Sud) qui nous ont
offert le séjour à HLUHLUWE.**

A Monsieur J. PAGOT, Directeur Général et à

Monsieur G. TILLIEN,

**Institut d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des pays tropi-
caux, auxquels nous devons notre séjour en République
Sud-Africaine.**

A Monsieur R. BOIVIN,

Maître-Assistant à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

*qui nous a beaucoup aidé dans la partie expérimentale
de ce travail.*

Nos très sincères remerciements.

Au Docteur J. THAL,

**de l'Institut d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des pays tro-
picaux.**

A Monsieur J.P. DESCHANEL

Maître-Assistant Agrégé à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

*Nous remercions également tout le personnel du Laboratoire
de la Chaire de Physiologie, Pharmacodynamie et Thérapeuti-
que de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.*

Pour nous avoir envoyé des tirés-à-part et nous avoir donné de très nombreux renseignements, nous tenons à remercier aussi :

Monsieur le Docteur R. MARSBOOM, Research Laboratoria. JANSEN Pharmaceutica.
Belgique.

Monsieur G.R. CAMPRELL, Director Animal Health Development. PARKE—DAVIS
International Ltd. Etats-Unis.

Monsieur Ed Van TULDEN, International Division ; JANSSEN Pharmaceutica
Belgique.

Monsieur Thor LARSEN de l'Institut de Biologie Marine. Oslo. Norvège.

Monsieur le Docteur J.D. WALLACH, Associate Director ; Parc zoologique de Chicago.
Brookfield. Illinois. Etats-Unis.

Monsieur le Docteur U.S. SEAL, Biochimiste. Veterans Administration Hospital
Minneapolis - Minnesota (U.S.A.)

Monsieur le Docteur D.H. MILES, Department Veterinaire ; MAY BAKER Ltd.
Port Elizabeth. République d'Afrique du Sud.

Monsieur le Docteur G. THACKWRAY, Laboratoire SQUIBB. Islando - Afrique du Sud.

Monsieur A.V. TRENTHAM, Laboratoires Burroughs Wellcome Ltd.
Johannesbourg. République d'Afrique du Sud.

Monsieur P.G. MORRIS, Advertising Manager. Glaxo Allenburys Ltd.
Germinston. République d'Afrique du Sud.

Monsieur W.S. CAMPBELL, Manager, PARKE—DAVIS Laboratories Ltd.
Islando. République d'Afrique du Sud.

Monsieur le Docteur Gerhard Sagner, Farbenfabriken. Bayer A.G. (R.F.A.)

Monsieur P.M. PHILLIPS, Manager International Sales Division. Anchor
Laboratories. Missouri. (U.S.A.)

Monsieur P.T. SMITH, Department of Natural Resources. Division of Game,
Fishand Parks. State of Colorado . (U.S.A.).

Monsieur C.A. MURDOCH, Paxarms Ltd. Timaru. (Nouvelle Zélande).

Monsieur D.I. PAPA. Game Immobilisation Division. Salisbury (Rhodésie).

Monsieur le Docteur L.H. LARSEN , Veterinary School ; University of Sydney
(Australie).



PLAN

Introduction.

Première Partie : L'Immobilisation, considération d'ordre général.

- Chapitre I — Historique.
- Chapitre II — L'Immobilisation des animaux sauvages : Définition, Applications ; Aspects pratiques.
- Chapitre III — Principales caractéristiques de l'agent Immobilisant idéal.

Deuxième Partie : Etude Systématique des Agents Immobilisants.

- Chapitre I — Agents Paralysants.
- Chapitre II — Associations Neuroleptanalgésiques.

Troisième Partie : Immobilisation de quelques espèces sauvages.

- Chapitre I — Ongulés Africains.
- Chapitre II — Carnivores et Primates.
- Chapitre III — Principaux accidents et leur traitement.

Quatrième Partie : Utilisations de l'Etorphine dans les espèces Domestiques et chez l'homme.

- Chapitre I — Le couple "IMMOBILON — REVIVON".
- Chapitre II — L'Etorphine, un nouvel analgésique utilisable pour le traitement des carcinomes humains.

Cinquième Partie : Etude expérimentale ; effets pharmacodynamiques et cliniques du couple "IMMOBILON—REVIVON", chez le chien anesthésié et éveillé.

Chapitre I — Matériel et Méthodes.

Chapitre II — Résultats.

Chapitre III— Discussion.

CONCLUSIONS.

★ ◆ ★

INTRODUCTION

L'Immobilisation des grands Mammifères sauvages captifs ou en liberté est restée longtemps sans solution. Le Vétérinaire concerné se heurtait outre l'instinct sauvage des animaux, à divers types de problèmes : énorme taille et poids impressionnant de certaines espèces (Eléphant, Rhinocéros, Hippopotame), agressivité marquée de la plupart des grands Carnivores, (Lion, Tigre, Ours), réactions de timidité quasi hystérique chez certains Ruminants, (Antilopes, Daims, Cerfs). De plus, la méfiance naturelle et innée de ces animaux rend extrêmement hasardeuse l'administration de médicaments par voie orale.

La Médecine Vétérinaire moderne peut désormais s'appliquer plus facilement aux espèces sauvages grâce à la naissance d'un certain nombre de techniques récentes. Cette "naissance" vient d'avoir lieu après une "gestation" troublée (C.C. BECK, 1971) et semée d'innombrables péripéties, (voir A.M. HARTHOORN, 1970 : "The Flying syringe" Ed. GEOFFROY Bles. LONDON 287 pages). L'amélioration du fusil Cap-Chur et surtout la découverte d'agents chimiques remarquablement efficaces et dotés d'une importante marge de sécurité va faciliter l'avènement d'une Médecine Vétérinaire thérapeutique et prophylactique nouvelle pour les Animaux sauvages libres et captifs.

Au cours de cette étude, après avoir rappelé en détail quelles furent les étapes de la recherche de l'agent pharmacologique Immobilisant idéal, nous nous efforcerons de montrer que la découverte récente des Analgésiques puissants Etorphine (M - 99 Reckitt) et Fentanyl (R 4263 JANSSEN) constitue un énorme progrès. Nous évoquerons au passage quelles sont les perspectives d'avenir de l'Etorphine dans les espèces Domestiques ou l'utilisation du couple "IMMOBILON" – "REVIVON" (Reckitt) constitue un procédé révolutionnaire de Neuroleptanalgésie réversible. Enfin, nous ferons une brève allusion aux récents essais d'utilisation de l'Etorphine dans l'espèce humaine.



PREMIERE PARTIE

L'IMMOBILISATION

CONSIDERATIONS D'ORDRE GENERAL



PLAN DE LA PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I — Historique.

CHAPITRE II — L'Immobilisation des Animaux sauvages ; Définition, Applications et aspects pratiques.

I - Terminologie ; tentative de définition

II - Applications et intérêt.

A . Intérêt biologique.

B . Intérêt médical.

C . Intérêt physiopharmacologique.

III- Pratique de l'Immobilisation des Animaux sauvages sur le terrain.

A . Matériel de projection des Substances immobilisantes.

B . Protocole d'une Immobilisation sur le terrain.

CHAPITRE III — Conditions à remplir par l'agent Immobilisant.

I - Marge de sécurité.

II - Nécessité d'une dose "standard".

III- Rapidité d'action.

IV- Antidote.

V - Volume injecté.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

L'historique ne remonte qu'aux 12 dernières années.

Nous nous contenterons de faire quelques remarques et de souligner quelles furent les grandes dates.

- ▲ De 1957 à 1962, la plupart des travaux et publications ont traités à l'usage des agents "paralysants" ; les expérimentations ont essentiellement lieu aux U.S.A. et portent sur le Daim et le Renne.

En Afrique de l'Est, une équipe d'auteurs Anglais et Américains (HARTHOORN, BUECHNER, LOCK, LUCK) s'intéresse à ces substances qui permirent à cette époque de réaliser divers travaux écologiques et biologiques au KENYA en TANZANIE et OUGANDA.

- ▲ 1961 constitue une date importante. HARTHOORN le premier expérimente le "Thémalon" (Diéthylthiambutène) utilisant un antidote spécifique : la Nalorphine. Ce procédé de Neuroleptanalgie réversible de manière spécifique contribue à améliorer considérablement la sécurité d'emploi sur le terrain et sera désormais toujours utilisé.
- ▲ 1962 - 1963 : Premières expérimentations du M.99 (Etorphine) synthétisé par une firme Anglaise : la Reckitt and Colman. Ce nouvel analgésique extraordinairement puissant a été synthétisé tout récemment ; Benthley et Coll, Blane, Boura et d'autres auteurs en étudient la pharmacologie, tandis que sur le terrain, PIENAAR (en Afrique du Sud) et HARTHOORN (en Afrique de l'Est) expérimentent ce nouveau dérivé dans diverses espèces. Le M.99 utilisé dans différents "cocktails" s'avère présenter une marge de sécurité et une facilité d'emploi étonnantes comparé au groupe des agents "paralysants". Entre 1962 et 1964, un très grand nombre d'espèces sauvages est Immobilisé avec le M.99 et pour la première fois dans l'histoire, le taux de mortalité est inférieur à 1 %.
- ▲ 1963 - 1969 : 6 années durant lesquelles les publications sur l'utilisation du M.99 dans les espèces de Mammifères sauvages Africains sont extrêmement nombreuses. Les auteurs se consacrent à l'expérimentation dans une espèce précise, abaissant encore le taux de mortalité.

En outre, 3 applications nouvelles ont lieu pendant cette période :

Dès 1965, le M.99 sera utilisé avec le M.285 (ou Cyprénorphine) antidote beaucoup plus spécifique et puissant que la Nalorphine.

Le "FENTANYL" (R-4263 Janssen) est utilisé pour la première fois au Parc Krüger par PIENAAR et Coll. en 1968. Ce nouvel analgésique est associé dans le "cocktail" Neuroleptanalgésique avec un tranquillisant dérivé des butyrophénones : L' "AZAPERONE" (R-1929 Janssen). Le cocktail Fentanyl-Azapérone s'avère être aussi sûr que l'association Etorphine (M.99) - Tranquillisant.

Un dérivé des phencyclidines, le "SERNYLAN" est expérimenté principalement chez les Grands Carnivores.

- ▲ 1970 : Un nouveau tranquillisant de la firme BAYER : le BAY-Va 1470 = "ROMPUN" est utilisé pour la première fois dans les espèces sauvages (seul ou associé au M.99 et au Fentanyl).

Commercialisation de l'Etorphine (M.99 Reckitt) en Angleterre pour utilisation chez les animaux domestiques :

Un nouveau dérivé est utilisé comme antagoniste : la Diprénorphine (M.50.50 Reckitt). Le couple M.99 et le M.50.50 constituent le couple "IMMOBILON" – "REVIVON" ; la Reckitt commercialise une forme "Small Animal" et une forme "Large Animal".

- ▲ 1971 et 1972 :

1) Dans les espèces de Mammifères sauvages :

L'Etorphine et le Fentanyl sont expérimentés au sein de diverses associations en Afrique du Sud, Kenya, Rhodésie, Etats-Unis, Angleterre et Allemagne.

Les dérivés des Phencyclidines ("Sernylan") Kétamine (CI-581), Tilétamine, (CI-634) et le mélange CI-634 + CI-716 = CI 744 sont expérimentés aux Etats-Unis dans les laboratoires Parke-Davis et sur de très nombreuses espèces de zoo. Le mélange Tilétamine (CI 634) + CI 716 (tranquillisant non phénotypique) = CI 744 s'avère extrêmement prometteur pour l'avenir, mais il faudra attendre encore de nombreuses années avant sa commercialisation (C. C. BECK, 1971).

2) Dans les espèces Domestiques :

Le couple "IMMOBILON-REVIVON" est intensivement expérimenté en Angleterre où il connaît un très grand succès.

Plusieurs publications sont consacrées à l'utilisation de l'"IMMOBILON" chez le cheval où certains effets secondaires indésirables sont fréquemment observés. (voir utilisation de l'Etorphine dans cette espèce)

Quelques publications sont consacrées à l'expérimentation de l'Etorphine dans le traitement des douleurs des carcinomes de l'homme.

Du 24 au 28 Juillet 1972, à Onderstepoort (République Sud-Africaine) s'est tenu un congrès international essentiellement consacré aux méthodes d'Immobilisation des Mammifères sauvages. Ce congrès animé par les spécialistes mondiaux (HARTHOORN, PIENAAR, EBEDES, YOUNG, etc...) constitue l'heureuse synthèse de 10 années de travail intense. Les méthodes d'Immobilisation les plus récentes ont été décrites et des doses et schémas précis furent donnés pour de très nombreuses espèces sauvages ; l'Immobilisation des animaux sauvages ne constitue plus un problème majeur. E. YOUNG et Coll. vont très prochainement faire paraître un ouvrage de "Wildlife Management" dans lequel l'ensemble des techniques d'Immobilisation est longuement décrit, faisant l'objet d'un volumineux chapitre auquel les spécialistes cités précédemment (et particulièrement A.M. HARTHOORN) ont pris part, fruit d'un travail patient réalisé ces 10 dernières années dans des conditions parfois très difficiles.

...

CHAPITRE II

L'IMMOBILISATION DES ANIMAUX SAUVAGES

DEFINITION, APPLICATIONS et ASPECTS PRATIQUES

I - TERMINOLOGIE ; TENTATIVE de DEFINITION.

La revue des publications montre qu'en 1957, le terme "Immobilisation" était déjà utilisé par HAYES et Coll. ; ces auteurs utilisaient alors le Sulfate de Nicotine et il semble que les propriétés ganglioplégiques de cet alcaloïde justifient ce terme du point de vue clinique. De même pour les agents paralysants tels que la Succinylcholine et le "Flaxedil" (Triiodoéthylate de Gallamine) qui ont une action curarisante au niveau de la jonction neuromusculaire, réalisant une Immobilisation vraie chez les animaux soumis à leur action.

Entre 1957 et 1972, les publications mentionnent également les termes de "Capture", "Contention chimique" (Chemical restraint), "Contention" (Handling) "Tranquillisation", "Anesthésie" (Mortelmans, 1971).

L'utilisation des analgésiques puissants du type Etorphine (M.99 Reckitt) et Fentanyl (R 4263 Janssen) ne permet pas une immobilisation au sens vrai, s'opposant ainsi aux agents paralysants. Aussi en 1963, HARTHOORN propose plusieurs termes pour définir l'état de Neuroleptanalgie induit par l'association Neuroleptique-Tranquillisant : Il parle d'un état de "sommeil crépusculaire" (Twilight sleep), de Narcose Neuroleptique (Neuroleptic Narcosis), mais seul PIENAAR reprendra ce dernier terme en 1966. Nous verrons par la suite que les animaux sauvages ou domestiques, soumis à l'action du mélange Etorphine-Tranquillisant ou Fentanyl-Azapérone ne sont pas immobilisés au sens premier du terme : en fonction de la dose administrée, ils peuvent être en décubitus latéral complet, en décubitus sternal, conserver leurs réflexes de posture et même, se déplacer lentement en broutant (feeding reflex, PIENAAR 1968, 1969, 1972) sans se soucier le moins du monde de la présence humaine (ceci est particulièrement net en utilisant l'association Fentanyl-Azaperone) ; ce dernier état ne peut être qualifié d'immobilisation au sens ethymologique du mot, et, nous le verrons, les associations Neuroleptanalgésiques de plus en plus souvent utilisées de nos jours, imposent le choix d'une terminologie nouvelle.

Quoiqu'il en soit, et pour la facilité de l'exposé, nous utiliserons le terme Immobilisation (avec un I Majuscule) qui est le mot le plus employé dans les publications Américaines et Anglaises de 1958 jusqu'à ces derniers mois. Quant aux termes "Tranquillisation" et "Anesthésie" utilisés dans le sens généralement admis, ils ne rendent compte ni des propriétés pharmacologiques des substances utilisées, ni de l'état clinique qu'elles induisent chez les Animaux sauvages et nous les rejettons catégoriquement.

A la lumière des remarques précédentes, une première définition de ce terme pourrait être la suivante ; il s'agit d'un état pharmacologique particulier induit par des substances chimiques de familles différentes, dans lequel existe une sédation et une analgésie sans narcose ni myorelaxation et qui permet le maniement des animaux sauvages sans danger pour eux ni pour l'homme.

II - APPLICATIONS et INTERET.

Il faudrait sans doute consacrer un ouvrage entier aux applications rendues possibles par les techniques nouvelles. Nous n'en retiendrons que quelques unes dans le but de démontrer au lecteur qu'elles sont multiples et variées.

A - INTERET BIOLOGIQUE.

C'est sans conteste le domaine le plus intéressé par ces techniques. En Afrique du Sud ou de l'Est, aucune étude biologique d'une espèce sauvage n'est accomplie sans avoir recours aux techniques d'Immobilisation. Dans tous les Parcs Nationaux (Krüger, Natal Parks, Serengeti, Tsavo, Queen Elizabeth) d'Afrique Australe existe maintenant une équipe rompue à ces méthodes et conduite par un "Game Capture Officer".

Parmi les applications biologiques nous citerons :

- ◆ le marquage des espèces sauvages : au fer rouge, tatouages, colliers, boucles auriculaires, implantation sous-cutanée de radio-émetteurs.
- ◆ les opérations de transport d'animaux à petite ou grande échelle.
L'opération "Noah" qui fut menée au début des années 60 (HARTHOORN et LOCK 1960) permit de sauver un très grand nombre d'animaux menacés par la mise en eau d'un immense barrage sur le Zambèze. En 1966, l'opération "Gwamba" menée en Afrique de l'Est permit encore de sauver plus de 8 000 animaux.

De nos jours, un peu partout en Afrique Australe, des repeuplements et des transports d'animaux sont effectués couramment ; certaines espèces en voie d'extinction ont été sauvées par ces méthodes : le Rhinocéros blanc (*Ceratotherium simum simum*) qui était massacré dans toute l'Afrique Australe, a été transporté dans les Réserves du Natal, seul endroit au monde où il subsiste actuellement en si grand nombre : environ 3 000 animaux (HARTHOORN et PLAYER 1963, HARTHOORN 1962 ; PLAYER 1967). De même, l'antilope rouanne (*Hippotragus equinus equinus*) a bénéficié de ces méthodes de conservation au Parc Krüger (PIENAAR 1968).

- ◆ l'utilisation intensive de la Faune Sauvage Africaine comme source de protéines (procédé déjà utilisé, notamment au Bostwana), implique d'avoir la possibilité d'immobiliser les animaux pour leur étude zootechnique : mesure de poids, biométrie, études de croissance, critères de l'âge, vaccinations, vermifugations, sondages sanitaires.

B - INTERET MEDICAL.

- ◆ pour les animaux à l'état sauvage, outre les possibilités de vaccinations et vermi-

fugations précédemment évoquées, l'immobilisation permet d'effectuer différents prélèvements : Biopsies, prises de sang, récolte de parasites (THAL J., Rapport de Mission F.A.O. en R.C.A. 1972 ; THAL J., Rapport de Mission à l'Ile AMSTERDAM, 1972) ; différentes enquêtes épidémiologiques sur la Faune, peuvent alors être réalisées, notamment en matière de viroses (Peste bovine, Fièvre aphteuse, Arboviroses) permettant de mieux pénétrer le complexe épidémiologique de certaines régions d'Afrique. De plus, dans le cadre des Réserves de Faune, les exemples ne manquent pas où il a été nécessaire d'immobiliser des animaux pris dans des pièges, tombés dans un fosse ; les soins élémentaires de Vitaminothérapie et Antibiothérapie peuvent être réalisés et plusieurs publications relatent des soins de blessures. (HARTHOORN et COLL. 1971).

- ◆ Pour les animaux de zoo : L'intérêt de ces techniques se passe de longs commentaires ; il devient possible de pratiquer la médecine vétérinaire avec un risque minime pour le soigné et le soignant.

C - INTERET PHYSIO-PHARMACOLOGIQUE.

- ◆ pour la première fois, des enregistrements physiologiques sont possibles sur les animaux dans leur milieu naturel (pour citer quelques exemples : études de la circulation céphalique de la Girafe, régulation thermique par la surface auriculaire chez l'Eléphant, mesures de pression artérielle, température centrale, etc.) et l'implantation de récepteurs biotéléométriques permet d'obtenir des enregistrements continus.
- ◆ Intérêt pharmacologique : les études sur l'immobilisation ont montré qu'en fonction des espèces, il existe une variabilité importante dans les réactions vis à vis d'un même agent chimique : certaines espèces particulièrement timides réagissent parfois de façons paradoxale aux agents immobilisateurs : stress mortels, absence d'immobilisation réelle, extrême sensibilité au mélange. Remarquons en outre qu'à poids égal et dans le cadre d'une même espèce, la dose minimale immobilisante pour un animal captif est en moyenne égale au 2/3 de la dose nécessaire pour un animal vivant à l'état sauvage.

Par ailleurs, l'expérimentation intensive des dérivés Etorphine et Fentanyl chez les animaux sauvages libres ou captifs permet d'envisager une application à la contention des bovins devenus semi-sauvages à la fin de la période de pâture(Charollais).

III - PRATIQUE de l'IMMOBILISATION des ANIMAUX SAUVAGES sur le TERRAIN.

Il ne s'agit là que de considérations très générales, l'auteur n'ayant qu'une expérience très limitée du problème (une vingtaine d'Immobilisations dans les espèces suivantes : buffle, zèbre, girafe, Cob Defasse, Koudou, Eléphant, Rhinocéros blanc); nous allons donner quelques indications sur les armes utilisées et un très bref paragraphe sera consacré au schéma général d'une Immobilisation sur le terrain.

A - *MATERIEL de PROJECTION des SUBSTANCES IMMOBILISANTES.*

Les premiers essais remontent à 1953 : aux Etats-Unis, HALL et COLL. effectuent diverses études biologiques sur le daim. La technique est alors extrêmement fruste : la seringue est constituée par un cylindre projeté par une carabine ; l'extrémité du cylindre est pourvue d'une aiguille comportant des rainures dans lesquelles se trouve l'agent immobilisant sous la forme d'un pâte. Il apparut vite nécessaire de transformer cette pâte en une solution qui permettrait un dosage plus précis du principe actif. Puis vient le premier fusil Cap-Chur dont les très nombreuses améliorations ont permis d'élaborer le modèle actuellement vendu en France par la Firme Meca-Vigor. Ce matériel est trop connu pour que nous insistions longuement (voir FERNEY J. et DESLIENS M.) ; nous ferons cependant remarquer que l'éjection du liquide lors de l'impact, a lieu très rapidement (environ 0,001 seconde) et que chez les animaux de petite taille, on risque d'importants dommages tissulaires (HARTHOORN, 1965). Au passif de l'équipement Cap-Chur, signalons également son imprécision dans les tirs à longue distance et les problèmes posés par les aiguilles : fragilité, obturation fréquente par une cheville de peau chez les animaux à tégument épais (PIENAAR, 1972). Cet équipement est par ailleurs assez onéreux si l'on tient compte du grand nombre de seringues égarées sur le terrain.

1) *Matériel Paxarms Company (TIMARU, Nouvelle Zélande).*

Aucune publication française n'y fait allusion, de même pour les systèmes d'arbalètes dont nous allons parler, aussi nous y consacrerons quelques lignes.

Le matériel Paxarms introduit une nouveauté : les seringues sont en plastiques moulé très flexible. Pour résumer, il existe 2 types de seringues :

- dans le premier, une ampoule plastique chargée du mélange immobilisant est introduite en avant du cylindre, constituant le corps de la seringue. En arrière du mélange, la pressurisation est réalisée par un dispositif spécial et manuel ; à l'impact de la seringue, l'extrémité proximale de l'aiguille ponctionne l'ampoule plastique et le liquide sous pression est injecté.

- le second type de seringue possède une aiguille dont la base est pourvue d'une valve qui s'ouvre à l'impact de la seringue. Ces seringues se chargent par l'aiguille et sont pressurisées par l'arrière.

Dans les système Paxarms, les armes sont vendues avec des canons interchangeable, permettant ainsi de choisir différents volumes de projectiles.

Les principaux inconvénients sont les suivants : les seringues sont embarrassantes à charger, capricieuses dans leur fonctionnement et éclatent facilement à l'impact chez les animaux à peau épaisse ; de plus, les aiguilles sont trop courtes (PIENAAR, 1972). On peut conseiller le matériel Paxarms pour un jardin zoologique, mais il semble inutilisable en Afrique, sur le terrain.

2) Systèmes de projection par arbalètes

Déjà en 1961, CARTER préconise cette méthode. De nombreuses variantes sont décrites par PIENAAR en 1966, HANKS en 1967. C'est essentiellement le caractère imprécis et bruyant des fusils Cap-Chur qui a conduit à réaliser ces armes.

♦ Système Jack The Yeoman Sales Ltd. (LONDRES).

Le système projecteur est une arbalète ou un arc laminé. Les projectiles utilisés ou "hypodarts" sont constitués par une seringue montée à l'extrémité d'une flèche de bois ; la seringue contenant environ 2 ml est un tube métallique creux adapté à une aiguille barbelée et l'avant de ce projectile est recouvert par un capuchon de polyéthylène qui est percé par l'aiguille lors de l'impact. Bien qu'extrêmement précis jusqu'à 100 mètres, ce système est trop fragile et trop cher pour être utilisable à grande échelle (PIENAAR, 1972).

♦ Système Van Rooyen (Parcs Nationaux Sud-Africains).

Ce système ne sera jamais commercialisé et ceci est éminemment regrettable : depuis 15 ans, Van Rooyen a perfectionné un système d'arbalètes et de projectiles à l'occasion de nombreuses campagnes de réduction de gibier, vaccinations et captures dans le cadre du Parc Krüger. Le système actuel, nous avons pu le constater, est d'une précision remarquable au delà de 110 mètres ; les aiguilles sont extrêmement solides, ne s'obturent pas et sont couramment réutilisées. Le projectile comprend un corps en plastique moulé et la partie antérieure - c'est-à-dire la seringue proprement dite - est métallique. Ce système est actuellement le meilleur au monde et ne peut malheureusement être commercialisé pour des raisons de propriété de brevets.

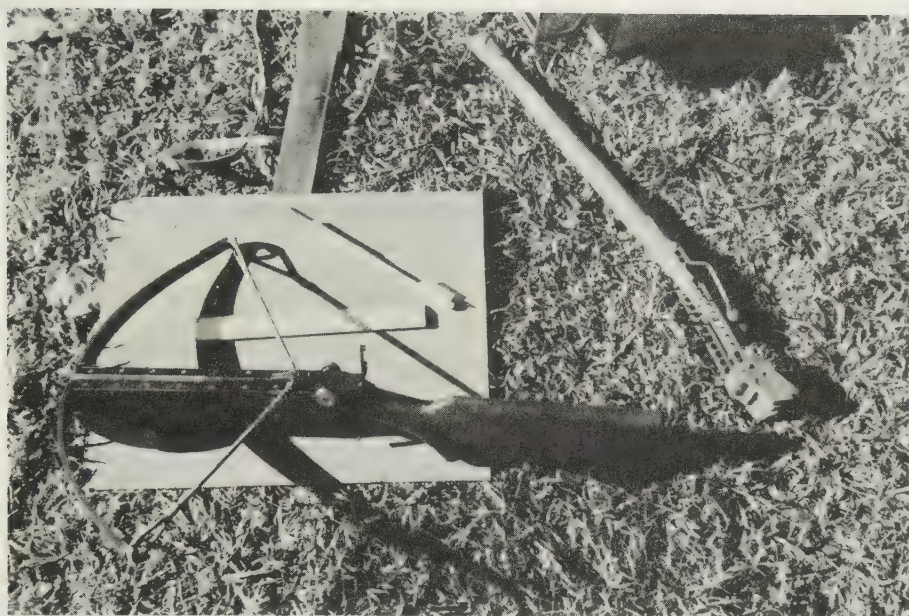


Photo 1 — Arbalète Van Rooyen ; Remarquer la longueur de la seringue. A droite, dispositif destiné à mettre l'arme en tension.

◆ Système Donjoy Industries Ltd (Rhodésie).

Il a été récemment introduit sur le marché ; il offre un fusil projecteur et un modèle d'arbalète, la gamme de seringues (de 3 à 7 ml) permet d'immobiliser de très nombreuses espèces allant de l'éléphant à l'impala (PIENAAR, 1972).

Pour nous résumer, deux solutions sont possibles pour l'intéressé : l'équipement Cap-Chur pour le fusil, le système Donjoy pour l'arbalète. L'idéal reste cependant à trouver car ces armes sont souvent imprécises à grande distance et les projectiles sont fragiles et chers.

B - PROTOCOLE d'une IMMOBILISATION sur le TERRAIN.

L'approche doit être discrète et dépend du type de l'animal. Le tir de la seringue doit se faire à la distance optimale, en fonction de l'arme utilisée ; la seringue doit toucher son but perpendiculairement à la surface cutanée. Il est recommandé de tirer dans les zones musculées : cuisse, région fessière, région cervicale, en arrière de l'épaule en évitant les injections intrathoraciques parfois génératrices de chocs mortels. Le temps d'induction dépend du type de médicament utilisé et avec les dérivés récents, il est de 10 à 20 minutes ; l'animal sera approché doucement et en silence et l'on s'assurera des solutions possibles (arbre, etc ...) en cas de retraite précipitée ...

Après avoir réalisé l'intervention voulue, on pratiquera une injection antibiotique de couverture ; vient ensuite l'injection de l'antidote, généralement intraveineuse : veine jugulaire, veines auriculaires (chez le buffle, éléphant, rhinocéros) dont l'effet ne se fait guère attendre avec les antagonistes récents (M. 285, M 50.50 Reckitt.) : de 0,5 à 10 minutes, aussi est-il conseillé de prendre ses distances sitôt l'injection réalisée. Est-il besoin de signaler enfin que l'on ne doit en aucun cas laisser seul un animal dont le relever se fait attendre : si l'on se trouve en Afrique, il sera rapidement la proie des hyènes, Marabouts ou Vautours. !

● ● ●

CHAPITRE III

CONDITIONS A REMPLIR PAR L'AGENT IMMOBILISATEUR

I - MARGE de SECURITE.

Il est souvent très difficile de faire une évaluation correcte du poids d'un animal sauvage. L'estimation varie considérablement en fonction de l'espèce considérée, du lieu où l'animal se trouve, (couvert dense ou brousse ouverte), et enfin de l'habitude personnelle de l'opérateur. Pour donner un exemple, le poids de la plupart des espèces d'antilopes adultes, diffère assez peu et la marge d'erreur est en général faible, mais s'il s'agit d'animaux jeunes ou adolescents, on a parfois des surprises. Lorsqu'un écologiste passe un an sur le terrain et étudie une espèce particulière d'antilope, il est à même d'utiliser avec sécurité des substances ayant une faible marge de sécurité (agents paralysants) ; au contraire, un épidémiologiste qui est responsable d'une enquête dans une zone déterminée et qui désire immobiliser un grand nombre d'espèces différentes, doit utiliser un agent pharmacologique ayant une importante marge de sécurité, car il éprouvera de grandes difficultés pour évaluer correctement le poids des animaux. (A titre d'exemple, on a pu relever des erreurs d'estimation de poids de l'ordre de 50 % chez la girafe).

La marge de sécurité dont nous venons de parler constitue la MARGE SUPERIEURE : il s'agit de la marge entre la dose immobilisante et la dose mortelle ; elle peut être élargie si l'on possède des moyens de réanimation tels que les tonicardiaques, les corticoïdes, ou mieux, l'antidote spécifique.

On peut également définir une marge de sécurité dite INFERIEURE : elle est constituée par la différence entre la dose immobilisante et la dose minimale pour "incapaciter" l'animal. Cette marge inférieure est particulièrement importante car elle est directement proportionnelle à la sécurité de l'opérateur : lorsqu'on immobilise des animaux dangereux, (lion, buffle, éléphant, rhinocéros noir, hippotame), on doit pouvoir être certain que l'animal qui a reçu l'injection est réellement immobilisé, même si l'on ne peut l'observer. Si l'on utilise une substance ayant une faible marge, par exemple 10 %, il sera très difficile de doser correctement la quantité nécessaire pour immobiliser un animal dont le poids ne peut être estimé avec une telle précision ; d'un côté, on court le risque de tuer l'animal et de l'autre de se faire tuer. S'il s'agit d'un Ruminant tel que le Cob Defassa et qu'une nouvelle injection est nécessaire. Il n'y a pas de problème ; lorsqu'un lion ou un buffle s'enfonce dans un couvert dense après l'injection, il est assez agréable de savoir qu'environ 2 fois la dose minimale "incapacitante" a été utilisée...

Jusqu'en 1962, aucun agent immobilisateur ne possédait une telle marge de sécurité ; la découverte du "Thémalon" (Diéthylthiambutène) (HARTHOORN, 1962 ; 1963) constitua un progrès énorme : la marge était alors de 8 ; avec l'Etorphine (M.99 - Reckitt) et le Fentanyl (R - 4263 JANSSEN), celle-ci est encore considérablement accrue. On comprendra mieux la nécessité d'une importante marge de sécurité si l'on sait que, sur le terrain, certains "accidents" sont imparables : aiguille partiellement bouchée, injection dans un tendon, en sous-cutanée, perte partielle de la pression dans la seringue, injection accidentelle dans une veine ou dans une région extrêmement vascularisée.

II - NECESSITE d'une DOSE "STANDARD".

Dans le cas des substances à action "paralysante" :

Suxéthonium, Succinyl-choline, "Flaxédil" (Triiodoéthylate de gallamine) les dosages varient considérablement d'une espèce à l'autre : pour une espèce de Cob, la dose de Suxaméthonium est de 3,8 ml/kg tandis que chez le Gnou, elle est de 0,06 mg/kg ! Il est donc nécessaire de pouvoir utiliser des substances offrant une importante sécurité. Les analgésiques du type Etorphine et Fentanyl se rapprochent de ce critère et en aucun cas des différences de l'ordre de celle citée précédemment ne sont observées.

III- RAPIDITE d'ACTION.

Elle est essentielle lorsque l'on travaille en brousse dense. Cependant cette condition dépend beaucoup de l'espèce en cause : certains animaux sitôt l'injection réalisée ont tendance à chercher refuge dans un couvert dense (lion) ; au contraire, les antilopes de plaine ne courent généralement pas dans une direction particulière et peuvent être suivies de loin sans difficulté.

IV- ANTIDOTE.

Il doit être possible d'injecter un antidote spécifique qui permettra un relèvement rapide de l'animal de manière à ne pas attendre son réveil ; ceci est important si l'on cherche à immobiliser plusieurs animaux (prélèvements de sang, de parasites, marquage) dans un temps réduit.

Les premiers essais du mélange Thémalon/Sernylan/Scopolamine par BUCK et COLL. en 1962 prouvent que le mélange utilisé n'était pas l'idéal, tant pour la rapidité d'action que pour l'antidote : un hippopotame est immobilisé en 1 heure 57 minutes et il meurt après 3 heures 42 minutes car ils ne disposaient pas d'antidote ; un autre exemple est évocateur : il s'agit encore d'un hippopotame immobilisé avec le même mélange : l'animal va à terre 1 heure et 19 minutes après l'injection ; pour le remobiliser, on lui injecte 600 mg de Nalorphine et il se relève après 4 heures et 29 minutes !

V - VOLUME INJECTE.

Pour des raisons balistiques évidentes, le volume de la solution doit être minime : de 1 à 3 ml, avec un maximum de 5 ml ; nous sommes loin des seringues de 20 ou 30 ml qu'imposait l'utilisation du Thémalon. De plus, les agents immobilisateurs doivent être facilement solubles dans l'eau et compatibles avec une grande gamme d'autres substances pour réaliser des mélanges homogènes ; ces mélanges ne doivent pas être irritants pour les tissus musculaires où ils sont habituellement injectés.

★ ◆ ★

DEUXIEME PARTIE

ETUDE SYSTEMATIQUE DES AGENTS

IMMOBILISANTS



PLAN DE LA DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE I — Agents Paralysants.

I - Sulfate de Nicotine.

II - Agents Curarisants.

A . Les PACHYCURARES.

B . Les LEPTOCURARES.

C : Conclusion à l'étude des Agents Paralysants.

CHAPITRE II — Associations NEUROLEPTANALGESIQUES.

I - Etude systématique des composants de l'association.

A . Les TRANQUILLISANTS et dérivés apparentés.

1) Tranquillisants au sens strict

a) Les Tranquillisants MAJEURS.

α - Dérivés des Phénothiazines.

. Etude pharmacologique.

. Etude comparée et utilisation.

β - Dérivés des Butyrophénones.

b) Les tranquillisants MINEURS.

- Le Chlordiazepoxide ou "LIBRIUM".

- Le Diazépam ou "VALIUM".

2) Dérivés apparentés aux Tranquillisants.

a) Dérivés des 1-arylcyclohexylamines.

- Le SERNYLAN.

- Chlorhydrate de kétamine.

- Chlorhydrate de Tilétamine.

B . Les ANALGESIQUES NARCOTIQUES : principaux dérivés utilisés.

1) Naissance et conception des Analgésiques ETORPHINE et FENTANYL.

- a) La recherche de l'analgésique idéal.
- b) Etapes et principales découvertes.
 - α - Modifications de la Molécule de Morphine.
 - β - Simplifications de la Molécule de Morphine base.
 - γ - Synthèse de Molécules plus complexes.
 - δ - Synthèse d'antagonistes de la Morphine.
 - ϵ - Conclusion.

2) Principaux Analgésiques Narcotiques utilisés dans les Associations.

- a) La Morphine.
- b) Le Diéthylthiambutène ou "THEMALON".
- c) Les dérivés de la Série - M : Etorphine (M-99) et M.183.
 - α - Synonymies.
 - β - Propriétés Physiques.
 - γ - Etude chimique de L'Etorphine (M.99).
 - δ - Etude Pharmacologique.
 - ★ Méthodes d'investigation pharmacologique.
 - ★ Résultats de laboratoire : action de l'Etorphine chez la souris, le rat, le chat, et le chien.
 - ★ Résultats chez les Mammifères sauvages.
 - ☆ Carnivores.
 - ☆ Ongulés.
 - ★ Chez les animaux domestiques.
 - ★ Comparaison : action de l'Etorphine, chez les Ongulés sauvages et domestiques.
 - ϵ - Action de l'Etorphine (M.99) sur le Système Nerveux Central.
 - ★ Action sur les structures centrales.
 - ★ Action de l'Etorphine au niveau des sites récepteurs de Beckett.
 - η - Avantages de l'Etorphine pour l'Immobilisation.
 - θ - Précautions à prendre lors de la manipulation de l'Etorphine.
 - ★ Symptômes de l'intoxication chez l'homme.
 - ★ Traitement.
 - ι - Conditions d'importation de l'Etorphine (M.99 Reckitt) en France et en Afrique Francophone. Perspectives d'avenir.

II - Antagonistes des Analgésiques Narcotiques utilisés pour la remobilisation.

a) Propriétés Physiques.

b) Etude chimique.

α - Nalorphine.

β - Dérivés de la Série - M.

c) Pharmacologie.

α - Analgésie.

β - Activité psychomimétique.

γ - Dépression respiratoire.

δ - Autres effets.

ε - Activité ANTAGONISTE des Analgésique Narcotiques.

d) Mode d'action des Antagonistes.

e) Posologie et Indications des Antagonistes.

f) Comparaison des Antagonistes utilisés pour la Remobilisation.

α - Nalorphine.

β - Cyprénorphine (M.285)

γ - Diprénorphine (M-50.50)

g) Conditions d'importation (France et Outre-Mer).

III- Médications adjuvantes de l'association Analgésique Narcotique - Tranquillisant.

1) *Scopolamine ou Hyoscine.*

a) Indications de la Scopolamine.

b) Contre-indications.

★ Selon les espèces.

★ Selon le type d'intervention à réaliser.

2) *Prométhazine, ou "PHENERGAN".*

3) *Diméthylsulfoxyde et Hyaluronidase.*

IV- Principales associations.

A . Etude Pharmacologique.

1) *Exemple d'Association : Fentanyl plus Azapérone.*

2) *La Neuroleptanalgie : définition.*

B . Etude des Associations utilisées pour l'Immobilisation.

1) *Associations à base de dérivés des cyclohexylamines :*

Sernylan, Kétamine etc...

2) Associations à base de Morphine ou 'Thémalon''

3) Associations à base de Fentanyl.

4) Associations à base d'Etorphine (M.99).

5) Remarques.

☆☆☆

CHAPITRE I

AGENTS PARALYSANTS

I - SULFATE de NICOTINE, "CAP-CHUR-SOL" : les GANGLIOPLEGIQUES.

La nicotine est un alcaloïde à action ganglioplégique ; elle fut le premier agent immobilisant utilisé : en 1957, CROCKFORD et Coll. l'utilisent déjà chez le daim et font remarquer que cette substance est d'une grande toxicité dans son maniement : le taux de mortalité est élevé chez les animaux immobilisés ; par ailleurs, l'opérateur doit veiller à ne pas avoir de contact avec le produit au cours des diverses manipulations. Les principaux travaux utilisant la nicotine ont eu lieu aux Etats-Unis de 1957 à 1962.

♦ Mode d'Action :

Cet alcaloïde agit à la fois sur le système nerveux central et le système nerveux périphérique : après une stimulation initiale responsable de convulsions, vomissements, défécation et miction s'installe un état de dépression puis de paralysie neuromusculaire par une action curariforme. Utilisée à des doses toxiques, elle provoque la mort en curarisant les muscles respiratoires.

♦ Applications :

Dans le domaine de l'Immobilisation, elles sont actuellement très restreintes : le taux de mortalité s'élevant au-dessus de 15 à 20 %, elle doit être rejetée à tout jamais ; nous empruntons à GRAHAM JONES(1964) un argument supplémentaire contre l'utilisation de cet alcaloïde : selon cet auteur, le spectacle d'un animal immobilisé à l'aide du sulfate ou du salicylate de Nicotine est tellement "épouvantable" qu'on ne l'utilise qu'une fois...

En 1963, HARTHOORN évoque la possibilité d'une association Nicotine-agent Narcotique ; l'absorption très rapide de l'alcaloïde permet d'éviter la fuite de l'animal et l'effet progressif et durable du Narcotique prolonge et adoucit l'Immobilisation. Nous n'avons pu retrouver aucune description de l'utilisation pratique de cette association et il est bien probable qu'elle n'a jamais donné de résultats satisfaisants.

Rappelons enfin que la Nicotine est toujours commercialisée en France et dans le monde pour effectuer des Immobilisations: il s'agit de la "CAP-CHUR-SOL" ;

Nous en déconseillons formellement l'usage d'autant qu'il n'existe aucun antidote.

II - AGENTS CURARISANTS.

Ces substances "immobilisent" réellement les animaux ; elles entraînent une paralysie flasque par blocage de la transmission neuromusculaire ; la distinction classique Pachycurares-Leptocurares sera ici utilisée.

A - Les PACHYCURARES : D – TUBOCURARINE et "FLAXEDIL".

Il s'agit là des "curares" vrais. Seul le "Flaxédil" (ou triiodo-éthylate de gallamine, d'origine synthétique) a été utilisé à grande échelle en matière d'immobilisation. Nous ferons remarquer que les tribus Indiennes d'Amérique du Sud utilisant des curares d'origine végétale, ont été les vrais précurseurs dans ce domaine.

◆ Mode d'Action :

Les Pachycurares ou agent "curarimimétiques" exercent une action compétitive vis à vis de l'Acétylcholine au niveau de la jonction Neuro-musculaire : la d - tubocurarine possède deux fonctions ammonium-quaternaire et le "Flaxédil" trois ; il semble que ces substances agissent en compétition avec l'Acétyl-Choline, se fixant plus facilement que cette dernière sur les sites récepteurs de la membrane postsynaptique par suite de la présence des radicaux ammonium.

Ces Pachycurares possèdent un antidote : la NEOSTIGMINE ; ce para-sympathomimétique à une action anticholinestérasique réversible et antagonise l'effet de ces substances en empêchant l'hydrolyse de l'Acétyl-Choline qui s'accumule au niveau de la plaque motrice et déplace ainsi le Pachycurare.

◆ Applications :

Le "Flaxédil est un agent immobilisant offrant une sécurité certaine : HARTHOORN et LOCK (1962) et bien d'autres auteurs, constatent que l'utilisation du couple Flaxédil-Néostigmine (antidote) offre des avantages incontestables comparé à la Succinylcholine.

L'utilisation de la Néostigmine, antidote injectable en Intra-veineuse permet le relever de l'animal avec une rapidité inégalée jusqu'alors (parfois même trop rapidement dans le cas du rhinocéros noir) et de 1960 à 1964 ces substances permettent de réaliser de très nombreux travaux biologiques avec un taux de mortalité nettement inférieur à 10 %. Cependant, la Néostigmine devait être utilisée par un personnel averti : elle entraîne en effet une hypotension parfois dramatique et plusieurs auteurs l'ont associé à l'atropine pour éviter ces effets secondaires particulièrement indésirables.

Comme pour la Nicotine, HARTHOORN (1962) cite la possibilité d'une association "Flaxédil" – Agent Narcotique et ce type de mélange fut utilisé avec succès pour des campagnes de marquage d'éléphants (HARTHOORN et LOCK 1962)

B - Les LEPTOCURARES : SUCCINYLCHOLINE ou SUXAMETHONIUM = "SCOLINE" – "ANECTINE".

Ce sont des curarisants acetylcholinomimétiques. Les principaux dérivés utilisés (1959 à 1965) sont la succinylcholine et son proche parent, le Suxéthonium.

♦ **Mode d'Action :**

Il est entièrement différent de celui du "Flaxédil" : la Succinylcholine est Acetylcholinomimétique, elle se fixe (par ses radicaux Ammonium Quaternaire) sur les sites récepteurs postsynaptiques en entraînant une dépolarisation profonde de la membrane ; l'accumulation d'Acétylcholine rend la dépolarisation plus profonde encore et plus durable ; ainsi s'installe une paralysie flasque non réversible par la Prostigmine.

♦ **Applications :**

La Succinylcholine fut surtout utilisée sous forme de chlorhydrate ; les solutions maintenues à température ordinaire sont extrêmement instables et deviennent rapidement inactives.

Nous avons évoqué la présence d'énormes variations interspécifiques dans les doses immobilisantes de succinylcholine. Le métabolisme de la succinylcholine ayant lieu principalement dans le foie, les animaux âgés et anémiés sont très sensibles à ces dérivés ; par ailleurs, un animal immobilisé par ces substances, demeure pleinement conscient et l'opérateur ne doit en aucun cas imaginer qu'il ne perçoit pas la douleur et qu'il ne gardera pas un souvenir extrêmement désagréable de l'intervention (GRAHAM-JONES, 1965) ; cet aspect est particulièrement important dans un jardin zoologique.

C - CONCLUSION à l'ETUDE des Agents paralysants.

Le principal inconvénient rencontré en immobilisant à l'aide de ces substances est leur très faible marge de sécurité : l'animal risque la paralysie respiratoire du fait de l'écart minime qui existe entre la dose immobilisante et la dose léthale. Leur utilisation nécessitant la présence d'un dispositif de ventilation pulmonaire insistée les rend très malcommodes en brousse ; le dosage des curarisants est par ailleurs entièrement empirique, du fait du problème de l'estimation du poids des animaux ; les effets secondaires indésirables accompagnant la myorelaxation ne sont pas rares ; oedème pulmonaire, salivation excessive, météorisation, apnées...

Nous citerons pour terminer, deux applications actuelles des agents paralysants : mis à part la "Cap-Chur-Sol", dont nous avons dit ce qu'il fallait penser, en 1972, la succinylcholine peut être encore utilisée pour immobiliser des espèces telles que le Cob d'Ouganda, l'Impala et d'autres espèces trop sensibles à des dérivés très puissants comme l'Etorphine (M.99 Reckitt) (PIENAAR, 1972).

En outre, de nos jours, dans le cadre du Parc Krüger (République Sud-Africaine) et très probablement d'autres réserves d'Afrique Australe, il existe des campagnes routinières de réduction du gibier (éléphants, buffles, antilopes diverses) effectuées à l'aide du chlorhydrate de succinylcholine injecté d'un hélicoptère par le *Cap-Chur-Gun* ou du système Van Rooyen : les animaux touchés tombent rapidement au sol en apnée et la persistance de battements cardiaques rend possible une saignée abondante ; on peut ensuite consommer la viande, car la succinylcholine est très vite transformée chez l'animal en métabolites inactifs.

...

CHAPITRE II

ASSOCIATIONS NEUROLEPTANALGESIQUES

L'immobilisation par neuroleptanalgie est de plus en plus fréquemment réalisée sur le terrain, dans les Réserves de Faune et dans les zoos. Après avoir étudié les propriétés des tranquillisants puis des analgésiques utilisés, nous décrirons les principales associations et nous tenterons de définir l'état de neuroleptanalgie.

I - ETUDE SYSTEMATIQUE DES COMPOSANTS DE L'ASSOCIATION.

A - LES TRANQUILLISANTS et les DERIVES APPARENTES.

La classification des tranquillisants utilisés en médecine vétérinaire varie considérablement d'un auteur à l'autre et nous n'avons pu trouver un mode de classement pleinement satisfaisant. Nous donnerons un exemple : MEYER-JONES classe parmi les "tranquillisants" ou "Ataractiques" (Ataractics) les dérivés suivants :

- ▲ Phenothiazines
- ▲ Alcaloïdes des Rauwolfia (Reserpine)
- ▲ Dérivés du Propane diol.

D'autres auteurs distinguent tranquillisants "majeurs" et "mineurs", ainsi HARTHOORN (1965) distingue dans le cadre des substances utilisées pour l'immobilisation :

- | | | |
|-------------------------|---|---|
| Tranquillisants MAJEURS | { | ▲ Dérivés des cyclohexylamines : Sernylan,
Kétamine, etc... |
| | } | ▲ Dérivés des Butyrophénones : Azapérone,
Fluanisone, etc... |
| Tranquillisants MINEURS | { | ▲ Dérivés des Phénothiazines. |
| | } | ▲ Dérivés des Benzodiazépines (Valium, Librium). |

La classification de DELAY utilisée en pharmacologie humaine distingue les tranquillisants majeurs, actifs dans les syndromes psychotiques et les tranquillisants mineurs utilisés dans le traitement des névroses ; cette classification admet un fondement clinique et son utilisation en Médecine vétérinaire est d'une extrême ambiguïté.

Le mode de classement que nous utiliserons n'a aucune prétention didactique, il est essentiellement destiné à faciliter notre exposé ; nous distinguerons :

a) Tranquillisants proprement dit :

Tranquillisants Majeurs	{	. Dérivés des Phénothiazines
		. Dérivés des Buturophénones.
Tranquillisants mineurs	{	. Dérivés des Benzodiazépines : "Valium", "Librium".

b) Dérivés apparentés :

- Série des cyclohexylamines : Sernylan, Kétamine et Tilétamine.
- La xylazine ou Bay Va 1470 = "ROMPUN" Bayer.

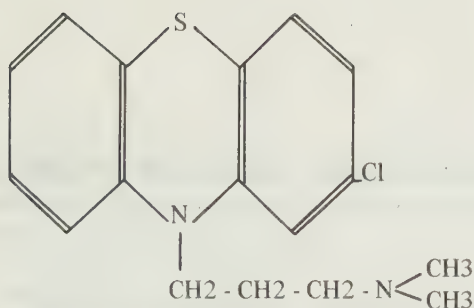
1) LES TRANQUILLISANTS AU SENS STRICT.

a) *Les tranquillisants MAJEURS :*

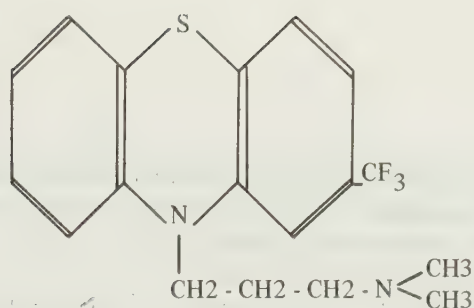
Ce sont les seuls tranquillisants utilisés dans les associations neuroleptanalgésiques; nous ne ferons qu'une brève étude des tranquillisants mineurs dont les applications sont réduites dans les espèces sauvages.

α) **Dérivés des Phénothiazines.**

Le groupe des Phénothiazines possède des propriétés pharmacologiques très nombreuses et diverses : on y trouve des antitussifs, des dérivés à action anthelminthique, antihistaminique, antiémétique, antispasmodique, des neuroleptiques et tranquillisants. Toutes les phénothiazines dérivent de la molécule de Bleu de Méthylène et différentes substitutions dont celles des chaînes latérales de cette molécule font apparaître de propriétés pharmacologiques nouvelles. Les principaux dérivés qui intéressent notre étude sont la chlorpromazine ("LARGACTIL"), l'Acétylpromazine ("VETRANQUIL"), la Trifluopromazine ("SIQUIL" Squibb) et la Propionylpromazine ("COMBELEN" Bayer).



Chlorpromazine ("LARGACTIL")

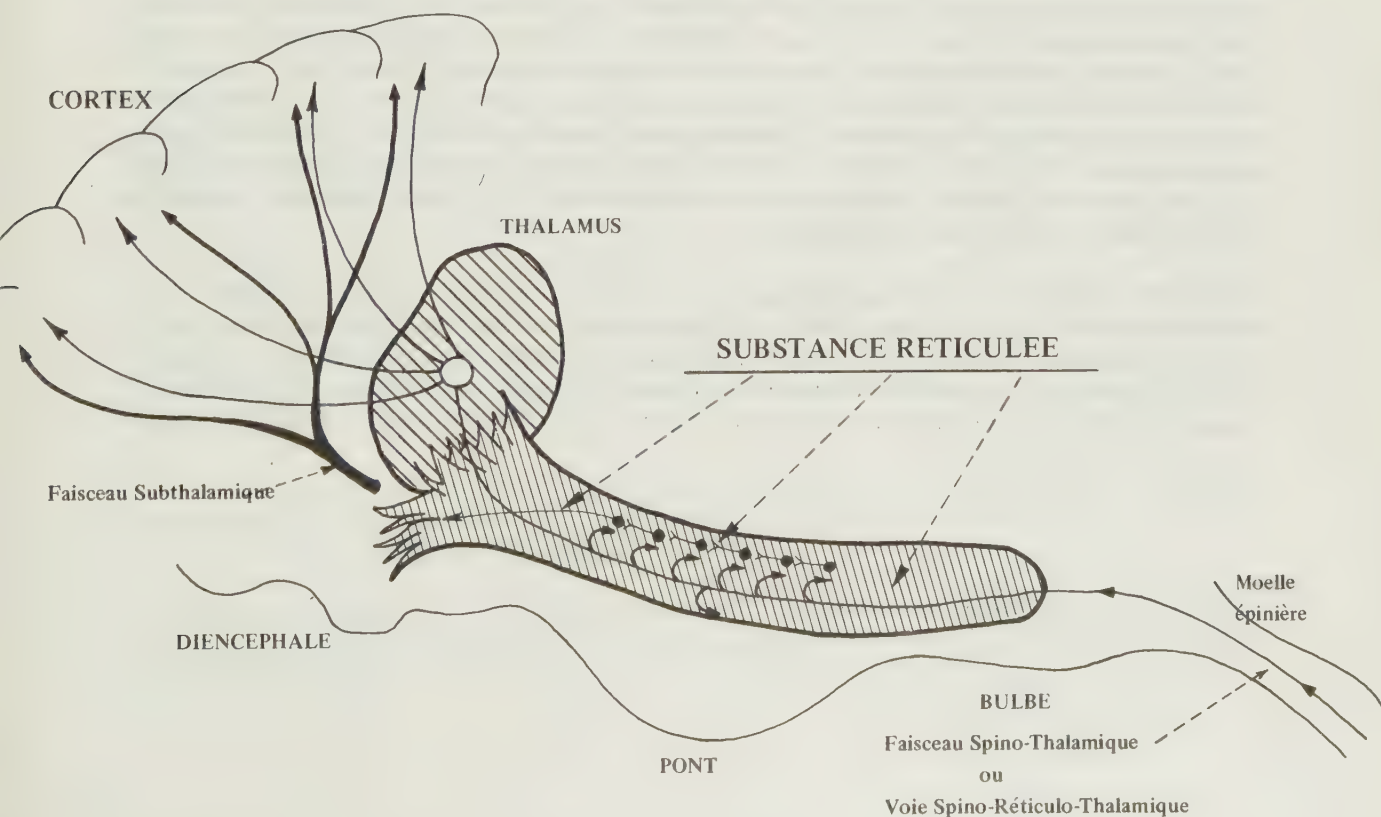


Trifluorpromazine ("SIQUIL" Squibb)

◆ Etude pharmacologique :

Les phénothiazines sont de puissants dépresseurs du système nerveux central dont l'activité a lieu essentiellement à un niveau subcortical

- sur le système limbique : celui-ci gouverne les réactions émotives ; la dépression de ce système est un élément important de l'activité des Phénothiazines chez certains Ruminants sauvages particulièrement émotifs (notamment parmi les diverses antilopes).
- Au niveau de l'HYPOTHALAMUS : particulièrement sur les centres autonomes qu'il abrite ; ainsi la plupart des fonctions végétatives sont modifiées : Thermorégulation, métabolisme des acides gras, sudation, fonction génitale, etc. Il est possible que l'action sympatholytique marquée et le faible pouvoir parasympatholytique de ces tranquillisants puissent être expliqués par une action sur les centres autonomes d'encéphaliques. En d'autres régions du S.N.C., les centres végétatifs sont également affectés : centre cardiomodérateur et accélérateur, centre vasomoteur.



- Dans la SUBSTANCE RETICULEE : c'est sans aucun doute l'élément déterminant de l'action de ces tranquillisants ; leur mode d'action est ici mal connu et nous nous contenterons d'en schématiser les principaux éléments.

Il est couramment admis que les stimuli afférents au S.N.C. empruntent deux voies différentes pour conduire les informations de la moelle aux structures corticales (voir schéma), ces deux voies traversant le tronc cérébral : l'une constitue la route classique entre les récepteurs sensitifs et les aires de projection correspondantes au niveau cortical (faisceau spinothalamique ou voie spino-réticulo-thalamique) et l'autre qui se détache de la précédente dans la réticulée Mésencéphalique par des collatérales, donne naissance à un système secondaire qui se projette sur les aires corticales, constituant le faisceau subthalamique (en partie).

Ainsi la Réticulée Mésencéphalique prépare le Cortex à recevoir les stimuli empruntant la voie spino thalamique (voie de la sensibilité dite "protopathique" ; transmission des stimuli "de danger" : douleur, écarts thermiques sont ainsi conduits le long des fibres "nociceptives") qui constitue selon R. BARONE "...un système multisynaptique et multicomposite dont l'ultime convergence est au thalamus". Si la régulation centrale exercée par la Réticulée est manquante ou se trouve modifiée, les stimuli afférents au Cortex à partir du Thalamus, ne pourront être pleinement appréciée ; c'est à ce niveau du tronc cérébral que se situe la principale action des tranquillisants : l'état naturel de vigilance créé par l'activité de la réticulée est déprimé, l'émotivité du sujet est réduite (action sur le système limbique) et l'ensemble de ces modifications concourt à créer un état de tranquillité mentale par une véritable décortication pharmacologique.

En outre, la modification de l'activité de la Réticulée tend à déprimer les systèmes Feed-Back qui régissent les relations Réticulée - Cortex, Réticulée - Système Sympathique et Réticulée - influx proprioceptifs (d'origine musculaire, tendineuse et ligamentaire) et ceci permet d'expliquer la diminution de la sensibilité à la douleur, les effets sympatholytiques et l'état de sédation qui accompagnent l'activité de ces substances sans que l'activité mentale soit réellement affectée. Cet état de "paix de l'esprit" et de sédation légère a été qualifié "d'ataraxie" par certains auteurs (MEYER-JONES) et il semble que chez les animaux, les effets majeurs des Phénothiazines sur la sphère psychique soient distincts de l'effet sédatif psychothérapeutique recherché chez l'homme (KAEMMERER).

Le mode d'action intime des tranquillisants dans le S.N.C., est mal connu ; de nombreux auteurs ont tenté d'expliquer leurs effets par l'action sur les médiateurs chimiques centraux ; malheureusement on se heurte à de grandes difficultés pour élucider la nature chimique exacte, la distribution et la fonction de ces substances, et bien qu'il soit certain que l'Acétyl-Choline représente un médiateur chimique en certains sites, rien ne permet d'affirmer que les

tranquillisants ont un effet cholinergique ou Anti-cholinergique sur les neurones centraux. L'action hypothétique des Phénothiazines dans le S.N.C. a pu être expliquée par une action adrénolytique, mais là encore aucune affirmation n'est possible. Un fait est actuellement certain : la Réserpine, les phénothiazines et d'autres substances à effet tranquillisant abaissent le taux d'A.T.P. présent dans le S.N.C. et inversement, les antidépresseurs et les Psycho-analeptiques élèvent la concentration centrale de cet élément indispensable à toute forme d'activité cellulaire.

Il apparaît donc que la caractéristique principale des tranquillisants soit un abaissement du métabolisme de l'A.T.P. dans les neurones centraux de la rétículo, du thalamus et du système limbique.

◆ Etude comparée des Phénothiazines et utilisation.

- ▲ Le premier dérivé utilisé dans les associations fut la chlorpromazine ("LARGACTIL") (HARTHOORN, VAN NIEKERK, PIENAAR ; 1962); on l'associa d'abord au "SERNYLAN", à la morphine, au "THEMALON" (Diéthylthiambutène). Elle s'avéra relativement toxique, peu soluble et particulièrement instable en solution. Son absorption lente, associée à des effets antiadrénergiques parfois désastreux chez des animaux excités (chute brutale de la Pression artérielle, HARTHOORN 1963) imposa l'utilisation d'autres dérivés phénothiaziniques.
- ▲ L'Acétylpromazine ("VETRANQUIL") possède également des effets secondaires indésirables mais elle est moins toxique que le "LARGACTIL" et son absorption est plus rapide. C'est pour ces raisons qu'elle fut très utilisée dans diverses associations neuroleptanalgesiques (HARTHOORN 1963 ; 1965 et PIENAAR 1966) et particulièrement en association avec l'Etorphine (M.99 Reckitt) pour l'immobilisation de la plupart des Ongulés sauvages. Ce dérivé engendre une sédation très satisfaisante, et associé à l'Etorphine, il permet l'installation d'une Narcose et d'une analgésie rendant l'animal immobilisé parfaitement maniable ; en outre l'Acétylpromazine a un effet potentialisateur sur les Analgésiques (sparing effect) et il suffit de 60mg (associé à 8 mg d'Etorphine) pour immobiliser le plus gros éléphant ! Il est cependant préférable dans le cas d'espèces très nerveuses (Elan du Cap, Koudou, Nyala, Oryx, Hippotrague) d'utiliser un dérivé plus puissant que l'acétylpromazine : Chlopromazine ou Trifluopromazine ("SIQUIL" Squibb), ce dernier présentant l'avantage d'une action moins drastique sur la thermorégulation (PIENAAR 1968). Chez le Cob Defassa (Waterbuck) SHORT et SPINAGE ont signalé l'apparition de symptômes extrapyramidaux en utilisant l'association Acétylpromazine - Etorphine, aussi un autre tranquillisant doit-il être utilisé dans cette espèce particulièrement difficile à immobiliser ("ROM-PUN" Bayer).
- ▲ La Trifluopromazine ("SIQUIL" Squibb) fut utilisée par PIENAAR en 1969 : associé au Fentanyl (R.4263 JANSSEN) ou à l'Etorphine (M.99), ce dérivé fluoré semble plus efficace et moins toxique que les précédents.
- ▲ La D-Propionylpromazine ("COMBELEN" Bayer) fut utilisée en association avec la morphine, le "Thémalon" et le "Sernylan". (HARTHOORN 1962, 1963) ; son utilisation de nos jours est très réduite.

Le profil pharmacologique de tous ces dérivés phénothiaziques est sensiblement le même et associés avec des analgésiques puissants dans des associations immobilisantes, ils présentent deux inconvénients majeurs :

- leur action antiadrénergique est responsable d'hypotensions graves ; en outre, des complications d'oedème aigu du poumon ont été signalées plusieurs fois qui sont directement en relation avec les effets secondaires de ces substances.
- Les Phénothiazines sont génératrices de déséquilibres thermiques majeurs chez les Ruminants (HARTHOORN 1965, 1966 ; PIENAAR 1965, 66, 68, 69, 72) par leur action sur les centres autonomes thermorégulateurs du S.N.C... Chez certaines espèces immobilisées pendant les journées très chaudes (Cob Defassa, Reedbuck et d'autres) on a constaté plusieurs cas d'hyperthermie mortelle et l'on a pu retrouver cette augmentation dramatique de la température centrale chez des animaux immobilisés après une longue poursuite ; dans ce dernier cas, associée à l'hyperthermie, une "dystrophie musculaire" ou "maladie du muscle blanc" (overstrained muscle) apparaissait, se traduisant par une chute brusque de l'animal dont l'autopsie révélait une dégénérescence musculaire complète. (PIENAAR 1966, 1972).

Dans les espèces à robe sombre (Gnou, Buffle, Hippotrague) les accidents de déséquilibres thermorégulateurs sont plus fréquents. Divers auteurs, dont PIENAAR en 1972 ont préconisé l'utilisation d'un analeptique le Méthylphénidate ("RITALIN" Ciba) lorsque les animaux immobilisés présentent de graves perturbations thermiques et chez les animaux à robe sombre, il est recommandé d'arroser l'animal si la température extérieure est élevée et si le relever se fait attendre.

β) Dérivés des BUTYROPHENONES.

Il s'agit d'une gamme de tranquillisants plus récents que les Phénothiazines. Dès 1962, les butyrophénones commencent à être utilisées en association neuroleptanalgésique : le mélange Fluanisone (R - 2028 JANSSEN) + Fentanyl (R - 4263 JANSSEN) commercialisé aux Etats-Unis sous le nom d' "HYPNORM" était alors utilisé chez l'homme, le chien et les Primates. Plus tard, un autre laboratoire américain commercialise le mélange Dropéridol (R - 4749 JANSSEN) + Fentanyl (R - 4263 JANSSEN) ou "INNOVAR" dont l'équivalent vétérinaire est l' "INNOVAR-VET".

Chez les animaux sauvages, les premiers essais (MORTELMANS 1965, PIENAAR 1966 et 1968) s'avèrent très encourageants et la JANSSEN pharmaceutica (BELGIQUE) commercialise l'association Fentanyl-Dropéridol ou "THALAMONAL" utilisée essentiellement chez les Primates.

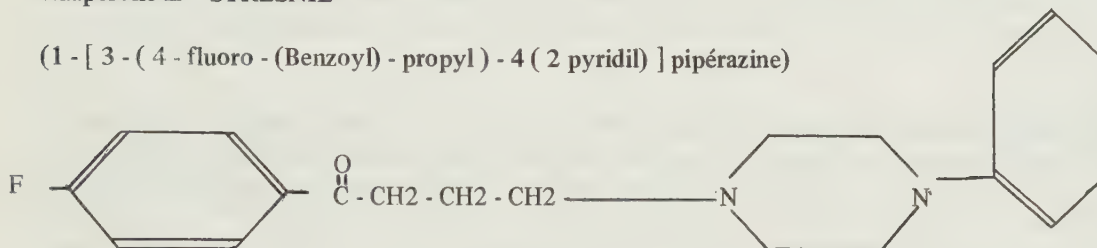
Les principaux dérivés des butyrophénones sont la Fluanisone (R - 2028 JANSSEN), l'Azapérone (R - 1929 JANSSEN), le Dropéridol (R - 4749 JANSSEN) et l'Hétopéridol (R - 1625 JANSSEN) ; ils ont été découverts et sont commercialisés par JANSSEN PHARMACEUTICA, Beerse (BELGIQUE) et les Laboratoires Le Brun commencent à vendre ces dérivés pour l'usage vétérinaire en France : "DROLEPTAN" (Dropéridol + Phénopéridine R - 1406) pour la neuroleptanalgésie du chien et "STRESNIL" (Azapérone R - 1929) comme Neuroleptique spécifique chez le porc.

♦ Etude chimique :

Les butyrophénones sont apparentées à la pipérazine, ainsi l'Azapérone ou "STRESNIL" (JANSSEN et LE BRUN) a la formule suivante :

Azapérone = "STRESNIL"

(1 - [3 - (4 - fluoro - (Benzoyl) - propyl) - 4 (2 pyridil)] pipérazine)



Les autres dérivés cités sont chimiquement proches de l'Azapérone.

♦ Pharmacologie :

Elle a été décrite par MARSBOOM (1969). Les butyrophénones sont des tranquillisants vrais (inhibition puissante des réflexes conditionnés) et ils sont responsables d'un état de catalepsie caractérisé par l'absence de mouvements volontaires accompagnée d'une indifférence marquée vis à vis de l'environnement. La sédation psychomotrice induite ne s'accompagne pas d'effet léthargique ou de dépression centrale directe et l'on retrouve avec ces dérivés l'effet potentialisateur des Analgésiques (sparing effect) que nous avons évoqué lors de l'étude des phénothiazines. En 1968, MARSBOOM montre que l'Azapérone tritiée injectée à l'animal se retrouve dans le cerveau à une concentration inférieure à 1 %, indiquant un haut pouvoir au niveau des sites d'action dans le S.N.C. L'inactivation de ce dérivé semble se faire en premier lieu par N-Dealkylation et la marge de sécurité chez le porc est supérieure à 50.

En outre, les Butyrophénones sont de puissants agents antiémétiques, capables de supprimer les vomissements dont certains analgésiques morphiniques sont responsables et le Dripéridol est 1 000 fois plus antiémétique que l'Acétylpromazine. Aux doses thérapeutiques ces dérivés ont une action hypotensive bien moindre que les Phénothiazines et les effets secondaires indésirables tels que les déséquilibres thermiques et les symptômes extrapyramidaux sont très rarement observés. Il ne semble pas que le "Feeding reflex" (lorsqu'on les associe au Fentanyl) produit par ces dérivés et dont nous parlerons ultérieurement puisse être considéré comme un effet indésirable. Les butyrophénones exercent un effet antagoniste sur la dépression respiratoire induite par les Analgésiques morphiniques en augmentant la sensibilité des centres respiratoires au gaz carbonique et, autre avantage, ce sont des agents anti-choc traumatique extrêmement puissants.

♦ Utilisation des Butyrophénones.

Les premières expérimentations de ces dérivés (PIENAAR 1966) ont vite révélé que seuls

l'Azapérone et la Fluanisone sont utilisables pour l'immobilisation. Différents auteurs ont expérimenté ces tranquillisants en association avec le Fentanyl (PIENAAR 1966, 1968, 1969) puis avec l'Etorphine (DENNY, 1969).

La Fluanisone s'avéra 2 à 4 fois plus puissante que l'Azapérone mais il semble que ce dernier ne provoque pas de déséquilibre thermique grave, en outre, il stimule la fonction cardiaque. D'un point de vue pratique, les solutions d'Azapérone sont plus faciles à préparer, plus stables que la Fluanisone et les solutions concentrées ne sont pas irritantes en intramusculaire.

Il semble que l'utilisation de la Fluanisone puisse être conseillée pour la capture d'espèces très nerveuses ou agressives (Elan du Cap, Koudou, Nyala, Oryx, Antilope Rouanne, Hippotrague), bien que l'azapérone donne de bons résultats. Nous citerons une application de l'Halopéridol (R - 1625 JANSSEN) : du fait de son action très prolongée, il s'est avéré être un excellent médicament pour acclimater certaines antilopes à leur captivité (Impala) ; l'action dure 10 à 12 heures, à l'issue desquelles l'animal semble familiarisé avec son nouvel environnement. Dans ce cas, l'Halopéridol peut être considéré comme un Neuroleptique vrai ; L'Azapérone que l'on utilise depuis peu de temps chez le porc pour limiter l'agressivité causée par la vie collective, est également un Neuroleptique ; il en est de même pour l'utilisation de la Fluanisone dans le traitement du cannibalisme des volailles.

Dans le domaine de l'immobilisation, les dérivés des Butyphénones semblent supérieurs aux Phénothiazines chez les Ongulés sauvages, bien que souvent, des doses supérieures soient nécessaires pour produire une ataxie ; à dose équivalente ou supérieure, les Butyrophénones sont moins toxiques. Nous verrons au cours de l'étude des associations Azapérone-Etorphine et Azapérone-Fentanyl, que l'état d'immobilisation produit en utilisant les Butyrophénones comme tranquillisants est extrêmement particulier.

b) Les tranquillisants MINEURS :

Dans la classification de DELAY, il s'agit des dérivés actifs dans le traitement des névroses chez l'homme. Nous n'en dirons que quelques mots car en 1972, ils sont surtout utilisés pour calmer les animaux de zoo plutôt qu'à titre d'agents immobilisants ; par ailleurs comme nous l'avons dit, aucun d'eux n'entre dans la composition de mélange neuroleptanalgésique immobilisateur. Il s'agit essentiellement des dérivés des Benzodiazépines.

α) Le Chlordiazépoxide : "Librium".

Différentes publications décrivent l'utilisation du "Librium" pour calmer certaines espèces d'animaux de zoo ; nous y renvoyons l'intéressé (HEUSCHELE 1961).

β) Le Diazepam = "Tranimal" = "Tranimul" = "Valium" (Roche) = R - 05-2807 HOFMANN LA ROCHE.

Comme le "Librium", le "Valium" est un anxiolytique ayant des propriétés myorelaxantes.

Il s'avère incompatible avec la plupart des substances immobilisantes, lorsqu'on le mélange dans la même seringue (HARTHOORN 1972). Le "valium" est présenté en solution stable ou en cachets que l'on peut cacher dans un fragment de viande pour les carnivores, ou dissoudre dans un barbotage chez les herbivores ; ainsi HARTHOORN l'a utilisé avec succès chez le zèbre. D'autres auteurs l'ont utilisé avec succès chez les animaux de zoo : ces effets anxiolytiques et sédatifs ont permis de l'utiliser comme prémédication en Chirurgie, pour faciliter l'examen général d'un animal, pour le traitement des agalacties rebelles d'origine nerveuse et pour calmer les animaux pendant leur transport.

Ce tranquillisant exerce une action sur le système limbique en réduisant l'anxiété et l'émotivité et il produit une relaxation musculaire en déprimant le système des réflexes spinaux polysynaptiques. Sa marge de sécurité est large mais il est recommandé de l'utiliser avec précaution chez les animaux malades et les femelles gestantes.

Il faut donc retenir essentiellement, la possibilité d'utiliser le "Valium" comme anxiolytique chez les animaux captifs. (Pour les doses voir HARTHOORN 1972, communication pour le Congrès d'ONDERSTPOORT ; 24-28 Juillet 1972).

2) DERIVES "APPARENTES" AUX TRANQUILLISANTS.

Nous avons réunis sous cette rubrique les cyclohexylamines (Sernylan, Kétamine, Tilétamine) et la Xylazine ("ROMPUN" Bayer) pour faciliter l'étude systématique des substances immobilisantes ; par ailleurs utilisés à dose réduite, ces dérivés ont tous un effet "tranquillisant" accompagné ou non d'autres actions pharmacologiques telles que l'analgésie, la narco-se et la myorelaxation. Il s'agit en réalité de dérivés intermédiaires entre les tranquillisants et les anesthésiques et leur classement dans l'une ou l'autre de ces rubriques ne nous semblant pas rigoureux, nous leur avons réservé une place à part.

a) Dérivés des 1 - aryl cyclohexylamines : "Sernylan", Kétamine et Tilétamine.

Le premier dérivé utilisé en vue d'opérations d'Immobilisation fut le "Sernylan" (Phencyclidine) ; HARTHOORN le classe parmi les tranquillisants majeurs tandis que LISTER le considère comme un Analgésique ; enfin, pour d'autres (BECK 1971), les cyclohexylamines sont des Anesthésiques.

α "Sernylan" (Parke-Davis) = "Sernyl" = "Sernyvet" = Phencyclidine = Chlorhydrate de 1 (1 - phénylcyclohexyl) pipéridine.

Ce dérivé fut introduit en Médecine Vétérinaire pour ses effets tranquillisants chez les animaux domestiques ; cependant, du fait de la forte incidence de réactions indésirables, il a été retiré du commerce. Il s'était cependant avéré très utile chez les Primates, les Félidés et d'autres espèces sauvages (il était commercialisé en solutions à 20 mg/ml ou à 100 mg/ml). Utilisé à des doses progressivement croissantes, il permet de réaliser 3 types d'état pharmacologique :

————→ Tranquillisation —————→ Catalepsie —————→ Anesthésie chirurgicale.

- ◆ à faible dose, il est responsable d'un état de tranquillisation vraie.
- ◆ à dose moyenne : un état de "catalepsie" s'installe : c'est cet état qui est recherché lorsque le "Sernylan" est utilisé seul pour effectuer une immobilisation. La sédation est alors marquée, les mouvements volontaires de l'animal sont abolis mais les réflexes de posture sont conservés (ceci est particulièrement important en matière d'immobilisation).
- ◆ à forte dose, le "Sernylan" provoque une anesthésie de type chirurgical. Cependant, le terme "d'Anesthésie" utilisé pour décrire cet état particulier, induit par de fortes doses de Sernylan (ou de Kétamine et Tilétamine) ne recouvre pas le concept usuel d'Anesthésie utilisé pour caractériser l'état pharmacologique produit par les anesthésiques classiques (Barbituriques etc...) : ainsi, les éléments indicateurs tels que le réflexe oculo-palpébral et le diamètre pupillaire ne sont pas des témoins fidèles de la profondeur de l'anesthésie. L'état d' "Anesthésie" produit par les cyclohexylamines a été qualifié d' "anesthésie dissociative" pour décrire un état d'inconscience produit par une interruption sélective des éléments associatifs du cerveau plutôt qu'un blocage sensoriel somatique.

Certains centres vitaux sont stimulés au cours de l'anesthésie dissociative (audition, mémoire) ; les réflexes de toux et de déglutition sont conservés, le degré de myorésolution est fonction de la dose utilisée et l'administration répétée de kétamine, ne provoque pas d'effets cumulatifs comme on l'observe avec les barbituriques. En outre, les yeux de l'animal restent grands ouverts, en mydriase et le sujet présente le "signe de la langue serpentine".

Chez les animaux comme chez l'homme le "Sernylan" est psychodysléptique : la stimulation du système nerveux central est génératrice d'hallucinations qui s'accompagnent d'hypertension et de tachycardie secondaire ; chez l'homme, les hallucinations étaient désagréables, génératrices de nausées et associées à un intense salivation. Bien que le Sernylan ait eu des propriétés analgésiques très bonnes (chez 78 % des enfants traités pour brûlures graves ; LISTER 1966), l'incidence trop forte des effets hallucinogènes (50 % des cas) a fait abandonner ce dérivé en médecine humaine ; par ailleurs, la firme Parke-Davis ne commercialise plus le Sernylan.*

Mode d'action :

Il semble que ce dérivé soit capable d'induire un très fort degré de blocage sensitif à un niveau subcortical. Son action centrale est probablement encore plus complexe que celle des tranquillisants du fait de l'existence d'effets analgésiques, catatoniques, anesthésiques et psychodysléptiques.

Le Sernylan est dépourvu d'effets adrénobloqueur ou anticholinergique et il n'a pas d'action dépressive sur le muscle squelettique. Le rythme cardiaque, la respiration et la thermorégulation sont peu modifiés et il semble que le Sernylan soit métabolisé très rapidement dans l'or-

* La commercialisation du "Sernylan" a été reprise par Bio-Ceutic Laboratoires St-Joseph - Missouri (U.S.A.).

ganisme. On retrouve l'effet potentialisateur sur les analgésiques et les tranquillisants, ce qui permet d'envisager l'association avec l'un ou l'autre de ces types de dérivés.

Utilisation :

Le "Sernylan" a été employé seul et en association. Chez les Carnivores (domestiques et sauvages), ce dérivé présentait un inconvénient majeur : l'animal immobilisé ne se "réveillait" que longtemps après l'injection, et il demeurait parfois ataxique pendant plus de 48 heures. Il a été utilisé à de nombreuses occasions, sur les carnivores de zoo. (HEUSCHELE 1961) ou en liberté (HARTHOORN 1962, 1963, 1971, EBEDES 1970, 1972), permettant d'immobiliser de nombreuses espèces : tigre, lion, cheetah, hyène, léopard etc... (voir SEAL et COLL 1970). On a pu également utiliser le Sernylan dans d'autres groupes zoologiques et il semble que, même utilisé en association, il ne constitue pas l'agent immobilisant idéal chez les Ruminants sauvages : dans ces espèces, on note en effet une salivation extrêmement importante et l'apparition d'œdème aigu du poumon ; chez les équidés, il est recommandé de ne pas utiliser le Sernylan et même la Kétamine ou la Tilétamine, car les réveils sont extrêmement longs, exposant l'animal à de nombreux risques.

Nous retiendrons essentiellement au passif du Sernylan :

- La présence d'effets hallucinogènes et convulsivants ;
- L'extrême lenteur du réveil ;
- L'absence d'antidote spécifique lorsqu'il est utilisé seul ou avec un tranquillisant.

Quant à ses avantages, on peut les résumer ainsi :

- Marge de sécurité élevée ;
- Très rapide absorption ;
- Rétention des réflexes de posture à doses faibles ou moyennes.
- Effet potentialisateur des analgésiques et des tranquillisants : il a été associé à ces substances dans deux types d'associations :

- { "Sernylan" + Tranquillisant + Vagolytique (Scopolamine).
- { "Sernylan" + Analgésique (Morphine ou "Themalon").

Remarques :

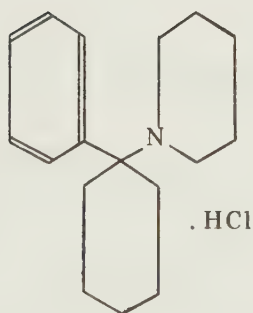
- ★ Le Méthylphénidate ("Ritalin" Ciba) semble être valable en tant que stimulant spécifique plutôt que comme antidote dans les cas de réveils tardifs après une Immobilisation à l'aide du Sernylan.
- ★ La salivation excessive observée en utilisant le Sernylan chez les Ruminants sauvages et chez les Primates peut être combattue par l'atropine.

- ★ La viande provenant d'animaux qui ont été capturés ou immobilisés à l'aide du Sernylan ne doit être consommé en aucun cas, car il s'agit d'un dérivé très stable et il est probable que ses métabolites actifs persistent longtemps dans la viande.

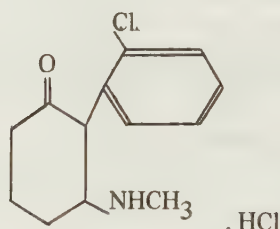
↳ Le chlorhydrate de KETAMINE = CI 581 = "VETALAR" = KETANEST.
= "IMALGENE" Mérieux.

En même temps que s'intensifiaient les expérimentations du "Sernylan", les Laboratoires Parke-Davis entreprenaient la recherche de composés homologues, n'ayant pas les effets indésirables de ce dérivé.

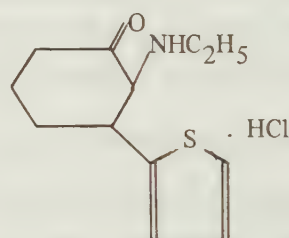
La Kétamine (CI-581) (Parke Davis) fut le premier homologue du Sernylan à donner satisfaction : on l'utilisa comme anesthésique chez l'homme : "KETALAR" et elle fut ensuite commercialisée pour l'usage vétérinaire sous différents noms : "VETALAR", "IMALGENE".



Phéncyclidine = SERNYLAN



Kétamine (CI - 581 Parke Davis)
= "VETALAR" = "IMALGENE"



Tilétamine
(CI 634 Parke-Davis)

La kétamine est un homologue du Sernylan dont l'action est brève et dont l'activité est environ 1/5 à 1/6 celle de ce dérivé. La marge de sécurité est importante et le profil pharmacologique est voisin de celui du Sernylan sans que l'on en retrouve les effets psychodysléptiques et l'action extrêmement prolongée ; comme le Sernylan, la kétamine s'injecte par la voie intramusculaire dans la plupart des cas.

Chez les animaux domestiques, et particulièrement chez le chat, la kétamine est un anesthésique extrêmement commode à employer ; il ne semble pas qu'elle soit utilisable chez les bovins et encore moins chez le cheval. Chez les animaux sauvages, elle a été expérimentée dans de très nombreuses espèces de zoo, particulièrement chez les Primates et les Carnivores (BECK 1971). HARTHOORN (1972) signale la possibilité d'apparition de spasmes chez les Félins immobilisés par la kétamine et cet auteur utilise avec succès l'atropine pour combattre

l'importante salivation que l'on peut observer dans ces espèces. Chez les Ruminants sauvages, du fait de la toxicité du Sernylan, il est recommandé d'utiliser la Kétamine avec précautions bien que chez les petits ruminants tels que l'Impala, elle puisse être employée.

γ) Le Chlorhydrate de Tilétamine = (C.I. 634 Parke Davis).

Ce dérivé très récent des cyclohexylamines est environ 2 à 3 fois plus puissant que la Kétamine et il possède les mêmes propriétés pharmacologiques, donc les mêmes avantages que son homologue. On comprend alors aisément que la Tilétamine pourrait trouver une excellente application dans le domaine de l'Immobilisation. Cependant, ce nouveau composé s'est avéré légèrement convulsivant, c'est pourquoi on l'a associé à un tranquillisant non phénothiazinique : le CI-716 (Parke-Davis). L'association Tilétamine (CI-634) + CI-716 constitue le CI.744 Parke-Davis et n'a pas encore reçu de nom commercial ; il semble que le CI.744 soit en voie de devenir un excellent anesthésique polyspécifique injectable en intra-musculaire qui pourrait bien remplacer la Kétamine car il produit une meilleure relaxation musculaire, une plus longue période d'anesthésie chirurgicale et présente moins d'effets secondaires indésirables que le Sernylan, la Kétamine ou la Tilétamine. Remarquons que le CI.744 n'a pas encore été soumis à une complète investigation pharmacologique et toxicologique, aussi il ne faut pas s'attendre à ce que ce produit soit commercialisé avant plusieurs années. Le CI.744 ne constituera pas l'agent idéal pour l'Immobilisation, mais il semble qu'il puisse représenter une solution extrêmement pratique pour les vétérinaires de zoo dans les années à venir, bien qu'il y ait de grandes chances pour qu'il ne soit jamais commercialisé spécialement pour les espèces zoologiques.

Comme nous venons de le montrer, la série des cyclohexylamines s'avère pleine de promesses : au fur et à mesure de la synthèse de dérivés nouveaux, on constate la disparition des effets secondaires indésirables et une augmentation de la marge de sécurité. Souhaitons que parmi ces dérivés, le CI.744 ne déçoive pas les espoirs des spécialistes des espèces de zoo et constitue réellement l'agent immobilisateur polyspécifique idéal dont parle C.C. BECK (1971). On peut cependant émettre un regret : comme le Sernylan, la Kétamine, la Tilétamine et le CI.744, n'ont pas d'antidote spécifique.

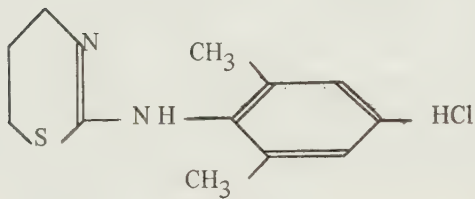
(Pour le lecteur intéressé par l'utilisation du Sernylan et des autres cyclohexylamines dans les espèces zoologiques, nous conseillons de se reporter à la publication de C.C. BECK, 1971, qui donne la posologie du Sernylan, de la Kétamine et de la Tilétamine dans 15 ordres de Mammifères).

b) La Xylazine = Bay Va 1470 = "ROMPUN" Bayer.

Ce dérivé a été récemment introduit sur le marché des tranquillisants vétérinaires. A la différence des dérivés précédemment cités, la xylazine n'est pas utilisée chez l'homme. En matière d'Immobilisation, on songea vite à utiliser le "Rompun" seul ou associé dans des mélanges neuroleptanalgésiques. Il est l'un des très rares dérivés qui combine des effets analgésiques, myorelaxants et sédatifs sans induire de narcose chez l'animal. En fonction de la dose utilisée, il produit différents états allant de la tranquillisation légère à l'anesthésie chirurgicale.

Etude chimique :

Le "Rompun" ou Chlorhydrate de xylazine fut synthétisé en 1962, par BAYER. On le trouve actuellement dans le commerce en solution à 2 % et sous forme lyophilisée : chaque flacon contient 500 mg et est livré avec des ampoules de solvant de 10 ml, permettant de réaliser des solutions à 5 % ou 10 % .



**Chlorhydrate de Xylazine
= "ROMPUN"**

La solution est relativement stable et si la température extérieure est élevée, il peut se former un dépôt au fond du flacon qui n'affecte en rien l'activité du produit.

Mode d'action :

Il s'agit d'un composé à action centrale sédatrice, analgésique et myorésolutive qui n'entraîne qu'une chute transitoire de la pression sanguine et une brève hyperthermie. La respiration est légèrement ralentie, témoin des effets sédatifs et hypnotiques que possède cette molécule.

Le "Rompun" est responsable d'un état de somnolence accompagné d'une analgésie variable en fonction de la dose injectée. Chez les animaux domestiques, on peut distinguer 4 états lorsque l'on augmente la dose :

- I - Sédation faible, relaxation musculaire légère, analgésie superficielle ;
- II - Sédation modérée, relaxation musculaire, analgésie ;
- III- Profonde sédation et myorelaxation, profonde analgésie ou anesthésie ;
- IV- Très profonde sédation, myorelaxation, analgésie et anesthésie prolongée.

L'effet sédatif de "ROMPUN" est le plus durable, vient ensuite la myorelaxation ; quant à l'analgésie, c'est l'effet qui disparaît le premier. La marge de sécurité du "ROMPUN" est très importante : il convient cependant d'en éviter l'usage chez les femelles en fin de gestation.

Indications du ROMPUN dans les espèces sauvages :

En 1972, les études sur le "ROMPUN" dans les espèces zoologiques sont encore peu nombreuses et beaucoup reste à faire (de nombreuses études sont en cours actuellement dans les jardins zoologiques Allemands).

Le "Rompun" a été utilisé seul ou associé avec l'Etorphine et le Fentanyl (en intramusculaire dans l'un et l'autre des cas). Lorsque le "Rompun" est utilisé seul pour immobiliser un animal, on l'utilise à des doses susceptibles d'induire l'état IV ; quand il est associé à un analgésique puissant, on recherche l'état I ou l'état II et le Rompun potentialise lui aussi l'effet de ces substances.

Les études récentes (PIENAAR, Juillet 1972), montrent qu'en association avec un analgésique, il s'avère supérieur à l'Azapérone dans des espèces d'Antilopes particulièrement agressives telles que l'Oryx et l'Hippotrague, et les espèces dont l'Immobilisation est réputée difficile (Cob Defassa) réagissent extrêmement bien à l'association Etorphine-"Rompun". Il semble en outre que les animaux sauvages, comparés aux animaux domestiques, nécessitent une dose de xylazine parfois importante pour qu'une bonne sédation s'installe.

La xylazine a été trop récemment introduite pour qu'il soit possible d'en apprécier toute la valeur chez les animaux sauvages.

Nous retiendrons surtout les excellents résultats obtenus par les associations Etorphine-"Rompun" ou Fentanyl-"Rompun" ; en association, le Rompun est rapidement absorbé et s'avère supérieur à l'Azapérone dans certains cas. Utilisé seul, il permet l'Immobilisation de la plupart des Ruminants sauvages à des doses variables (voir brochure BAYER : "Domptés par la force des médicaments" et DENNEY et HARTHOORN 1970) en 15 à 20 minutes à condition que l'animal, une fois le "Rompun" injecté, soit laissé parfaitement au calme (ceci est très facilement réalisable dans le cadre d'un jardin zoologique). L'effet obtenu s'avère parfois un peu long et la Xylazine ne possède malheureusement aucun antidote ; il existe en outre d'importantes variations interspécifiques : en moyenne, des doses de 1 à 5 mg/Kg suffisent mais certaines espèces ne nécessitent pas plus de 0,2 mg/Kg, tandis que pour d'autres, il faut 8 mg/Kg. C'est la raison pour laquelle nous ne donnerons pas de dose standard pour l'utilisation de la Xylazine chez les Ongulés sauvages.

c) *Le Méthoxymol - Métamidata = R 7315 JANSSEN.*

Ce dérivé de l'Imidazole est un agent hypnotique couramment employé pour l'anesthésie des Oiseaux. MORTELMANS (1971) cite la possibilité d'une association Méthoxymol-Fentanyl chez les Félidés sauvages. Nous avons pu constater que chez le tigre, l'utilisation de cette association, provoque une narcose extrêmement prolongée (48 heures) et, nous pensons que l'utilisation d'agents tels que la Kétamine ou la Tilétamine est éminemment préférable chez les Félidés sauvages à moins que l'on recherche un réveil tardif, par exemple, à la suite d'une intervention chirurgicale de façon à pouvoir perfuser l'animal et éviter qu'il ne touche les sutures.

B - LES ANALGESIQUES NARCOTIQUES : PRINCIPAUX DERIVES UTILISES.

1) NAISSANCE et CONCEPTION des ANALGESIQUES NARCOTIQUES PUISSANTS ETORPHINE (M.99) et FENTANYL.

a) La recherche de l'analgésique idéal.

Entre 1930 et 1960, les recherches sur les analgésiques furent nombreuses, ceci s'explique aisément si l'on considère que la morphine, analgésique de routine en médecine humaine, présente deux inconvénients majeurs : elle est génératrice d'une dépression respiratoire sévère et l'organisme devient très rapidement dépendant et moins sensible lorsque les injections sont répétées. En outre, cet analgésique possède des effets secondaires très indésirables. La découverte d'un analgésique synthétique utilisable à très grande échelle en clinique humaine permettrait également d'interdire la culture du Pavot, et par là même, de contrôler de manière plus stricte le commerce des Narcotiques.

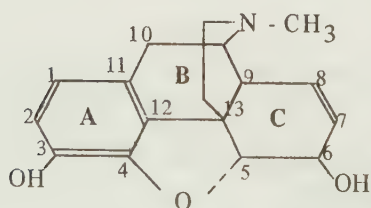
De 1957 à 1963, de très grands efforts ont été faits par les chimistes, pour découvrir cet analgésique "idéal" et si de nombreux dérivés nouveaux furent synthétisés, leur pouvoir analgésique s'avérait inéluctablement lié à la toxicité.

De 1962 à 1966, BENTLEY, HARDY et leurs collaborateurs ont orienté leur recherche vers la découverte de dérivés dont le pouvoir analgésique serait indépendant de la toxicité ; nous verrons que ces recherches ne furent pas inutiles puisqu'elles permirent la découverte des dérivés de la série - M, qui intéressent ici tout particulièrement. les Mammifères sauvages.

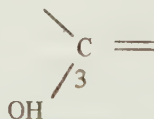
b) Etapes de la recherche ; principales découvertes.

α) Modifications de la molécule de Morphine.

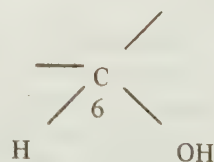
La molécule de morphine contient un grand nombre de sites de substitution permettant d'obtenir de nombreux dérivés :



Morphine



OH Phénolique



OH Alcoolique

d'obtenir de nombreux dérivés :

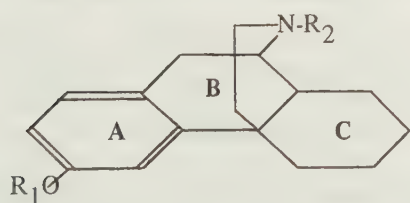
- L'estérification des 2 radicaux OH conduit à la Diacétylmorphine (Héroïne), plus puissante que la Morphine et dont les effets euphorisants sont trop connus.
- La Méthylation du groupement OH phénolique (en C3) accroît le pouvoir analgésique, au contraire l'alkylation du radical OH alcoolique (en C6) réduit son activité et conduit à la codéine.
- L'ouverture de la chaîne azotée (chaîne pipéridine) par dégradation de Hofmann, réduit considérablement l'activité analgésique.
- De nombreuses autres substitutions sont possibles, en particulier sur la chaîne azotée.

Parmi les dérivés obtenus en modifiant la molécule de Morphine base, aucun ne représente un progrès réel par rapport à l'analgésique initial : leur toxicité est directement proportionnelle à l'activité analgésique, les effets secondaires sont très indésirables et ces dérivés ont un haut pouvoir d'accoutumance. Parmi eux nous citerons l'Oxymorphone, L'Oxycodone et la Normorphine.

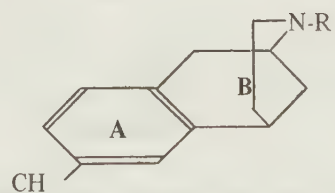
β) Simplification de la Molécule de Morphine base :

Cette simplification a conduit à la synthèse de plusieurs groupes de substances au sein desquelles les relations structure-activité sont particulièrement nettes.

- Série des MORPHINANES : Le pont — O — entre C4 et C5 a été supprimé ; on obtient des dérivés comme le Levorphanol (2 fois plus puissant que la morphine) ou des composés N-substitués dont certains sont 200 fois plus analgésiques que l'alcaloïde.



Morphinanes

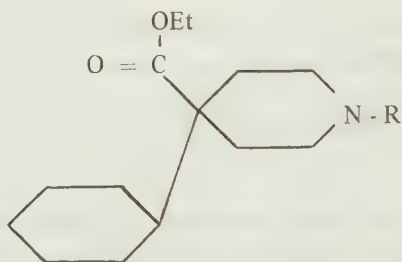


Benzomorphanes

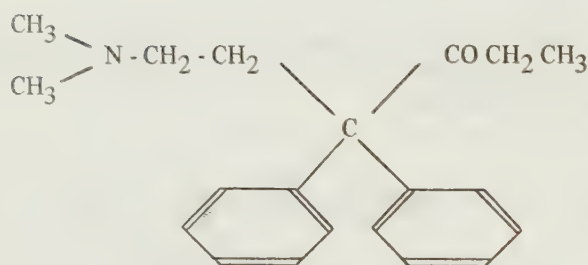
- Les BENZOMORPHANES : la simplification de la molécule initiale s'accroît, montrant que le cycle C du système Morphinane n'est pas indispensable pour obtenir un haut pouvoir analgésique. La présence du radical OH — phénolique en C3 est importante pour une activité maximale. Ici encore les dérivés N - substitués (Phénazocine) s'avèrent puissants (20 fois l'activité de la morphine).

- Les 4 - Phénylpipéridines : le radical OH phénolique (C3) est supprimé et la structure s'éloigne de celle de la morphine. Le principal représentant de ce groupe est la Péthidine ("DOLOSAL") ; son activité est inférieure à la morphine (1/7) ; elle est couramment employée en anesthésiologie humaine.

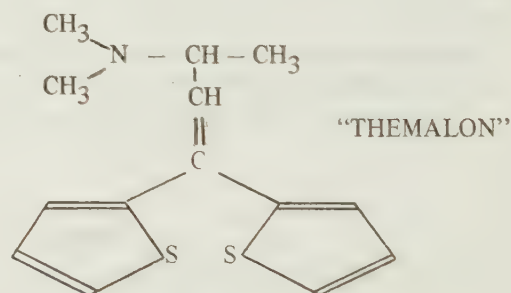
Péthidine : R = CH₃



- Série des 3 - 3 diphénylpropylamines ou Diphénylméthanés : Ils ont donné de grands espoirs en clinique humaine ; 2 dérivés importants furent synthétisés : la Méthadone et la Dexamoramide ("PALFIUM").



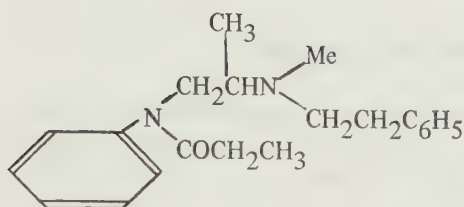
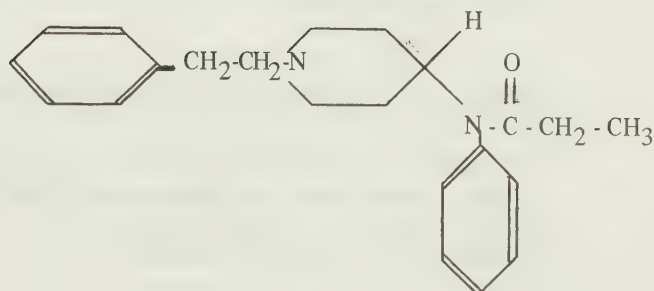
Méthadone



Série des Thiambutènes

Une série analogue de composés, les THIAMBUTENES contient 2 radicaux thiophènes à la place des 2 noyaux aromatiques des Diphénylméthanés ; le "THEMALON" ou Diéthylthiambutène a permis d'effectuer les premières Immobilisations réversibles (HARTHOORN, 1962) et constituait un dérivé extrêmement précieux à cette époque.

- Série des 2 aminoéthylamines : le carbone de la Méthadone est remplacé par un atome d'azote trivalent, conduisant à des structures telles que la Diampromide. Dans la série des Benzimidazoles dont le squelette est voisin, des dérivés 100 fois plus puissants que la Morphine ont été découverts (Etonitazine).

**Diampromide****Fentanyl (R.4263 JANSSEN)**

Un dérivé proche de la Diampromide (dont l'activité analgésique est égale à celle de la morphine) a été synthétisé par JANSSEN et Coll. : le R-4263 ou FENTANYL s'est avéré 2000 à 5000 fois plus analgésique que la morphine et ses effets secondaires (dépression respiratoire, accoutumance) ne sont pas proportionnels à l'activité analgésique. L'index thérapeutique du Fentanyl est excellent et dès sa découverte, il fut utilisé en Neuroleptanalgie humaine et vétérinaire où il participait à différentes associations, plus tard, on l'utilisa de manière intensive pour les captures d'animaux sauvages (voir paragraphe Fentanyl).

Remarquons que le Fentanyl est le premier analgésique majeur dans lequel il y a plus de 3 atomes entre les noyaux aromatiques et l'atome d'azote cyclique ; l'activité analgésique ne semble pas disparaître - bien au contraire - si la distance entre les 2 atomes d'azote est augmentée.

γ) Synthèse de Molécules plus complexes.

Aucun des dérivés que nous avons décrits aux paragraphes 1 et 2 n'a permis de réaliser un progrès sensible par rapport à la Morphine ; aucune séparation valable des effets analgésiques et des effets secondaires ne fut obtenue. Selon BENTLEY et HARDY (1964) ceci peut s'expliquer par le fait que toutes ces molécules ont une structure plus simple et plus fragile que la morphine et il semble qu'elles soient au moins aussi acceptables - sinon plus acceptables - pour les récepteurs hypothétiques associés à la dépression respiratoire, aux perturbations cardiovasculaires, au phénomène d'accoutumance et que l'on suppose être très similaires au récepteur associé à l'Analgésie.

Il serait donc possible que les effets de la morphine ne représentent pas un ensemble indissociable résultant de l'action sur un récepteur unique ; d'où l'idée de synthétiser des composés plus complexes dont la forme périphérique deviendrait inacceptable par certains récepteurs (responsables des effets secondaires indésirables) et dont la molécule serait plus rigide. Cette hypothèse, satisfaisante pour l'esprit, a guidé les travaux de l'équipe de BENTLEY, mais l'analgésique "idéal" ne fut pas découvert. Cependant, au cours de ces travaux et particulièrement en modifiant la molécule de Thébaïne, ces auteurs découvrent en 1963 les dérivés de la "série - M" : ces composés, nous le verrons, se sont avérés extrêmement précieux pour

l'Immobilisation des animaux sauvages, mais ils ne constituent pas l'analgésique synthétique idéal qui avait motivé ces recherches. Nous décrirons plus loin, la Biochimie, la Pharmacologie et les applications de ces dérivés de la série - M en insistant particulièrement sur le M-99 ou Etorphine.

δ) Synthèse d'antagonistes de la morphine et des analgésiques morphiniques.

A l'occasion des nombreux travaux consacrés aux analgésiques "narcotiques", on s'est aperçu que la substitution du groupement méthyl de l'atome d'azote trivalent de la plupart des analgésiques par les radicaux insaturés (Allyl) produit dans la plupart des cas un antagoniste compétitif de l'analgésique initial.

Ces antagonistes possèdent des propriétés analgésiques, mais aucun d'entre eux ne s'est avéré utilisable en clinique humaine : bien que leur spectre pharmacologique diffère sensiblement de l'analgésique dont ils dérivent, ils possèdent tous les effets secondaires indésirables bien que certains dérivés tels que la Pentazocine et la Cyclazocine soient nettement plus analgésiques que la morphine.

Nous consacrerons un chapitre particulier à l'étude des antagonistes utilisés pour "lever" l'état de neuroleptanalgie induit chez les animaux immobilisés par les analgésiques majeurs du type Etorphine (M.99 Reckitt) et Fentanyl (R.4263 JANSSEN) en association avec divers tranquillisants.

ε) Conclusion.

L'étude des différents analgésiques synthétisés récemment, qu'il s'agisse de molécules plus simples ou plus complexes que la morphine ne s'est pas avérée fructueuse. Les résultats suggèrent que les propriétés pharmacologiques des analgésiques narcotiques forment une entité complexe et que l'analgésique "idéal" doit être recherché dans d'autres directions (BENTLEY 1965).

2) PRINCIPAUX ANALGESIQUES UTILISES DANS LES ASSOCIATIONS IMMOBILISANTES

a) La Morphine.

Elle ne mérite pas qu'on s'y attarde trop : Utilisée de 1960 à 1964, elle a permis la mise au point de la technique d'Immobilisation réversible (HARTHOORN 1961) en utilisant la Nalorphine, son antidote spécifique, qui permet une remobilisation extrêmement rapide de l'animal.

L'index de sécurité important de cet analgésique et la possibilité d'utiliser l'antidote spécifique, vont apporter un changement radical dans les techniques de capture d'animaux sauvages.

b) Le Diéthylthiambutène = Thémalon.

Ce dérivé a des propriétés pharmacologiques très semblables à celles de la morphine bien que ses effets secondaires soient moins marqués ; il est par ailleurs moins toxique.

Il fut utilisé à la même époque que la morphine par rapport à laquelle il constitue un progrès important (HARTHOORN 1961, 1962, 1963 ; VAN NIEKERK et PIENAAR 1962 ; CONDY 1964). L'effet du Thémalon pouvait être aboli rapidement par l'injection de Nalorphine, en outre l'animal immobilisé conservait ses réflexes de posture, même à forte dose.

Administré seul, il s'avère peu efficace et chez un Ruminant de 300 Kg, 5 ou 6 grammes de Thémalon ne provoquent pas d'ataxie importante. En association, en utilisant le mélange "Thémalon + Scopolamine + Sernylan", une fraction de cette dose provoque le decubitus sternal et une injection intraveineuse de Nalorphine ("Léthidrone") permettra un relever rapide de l'animal si toutefois la dose de Sernylan n'est pas trop élevée ; avec l'association "Thémalon + Scopolamine + Largactil" l'animal reste généralement debout et ce procédé fut très utilisé pour capturer une espèce comme la Girafe qui supporte particulièrement mal le decubitus.

Entre 1961 et 1962, le couple Thémalon-Nalorphine a permis la capture en série du Rhinocéros blanc sans aucune mortalité imputable à son utilisation, fait unique à cette époque. Cependant ce dérivé présentait certains inconvénients :

- absorption lente, particulièrement en sous-cutanée, ce qui allonge considérablement les opérations de capture ;
- Les solutions de Thémalon doivent être préparées extemporanément en dissolvant des comprimés dans un solvant aqueux. Le volume de solution nécessaire à la capture des très grands Ongulés (Eléphant, Rhinocéros) variait de 15 à 30 ml, rendant les tirs extrêmement imprécis et périlleux pour l'opérateur.
- Les solutions de Thémalon ne se conservent pas plus de 24 heures.

Les analgésiques puissants du type Etorphine (M.99) et Fentanyl vont faire disparaître la morphine et le Thémalon de l'arsenal thérapeutique de brousse utilisé jusqu'en 1964 ; ces dérivés auront permis de mener à bien plusieurs opérations biologiques en Afrique de l'Est et on ouvre la voie au principe de la Neuroleptanalgésie réversible utilisée de nos jours pour la capture des espèces sauvages.

c) Les dérivés de la série M : ETORPHINE (M.99) et M.183**

Nous nous attacherons surtout à l'étude du M-99, le M-183 n'étant plus utilisé de nos jours (on ne trouve plus ce dérivé dans le commerce sauf demande expresse).

* Laboratoire RECKITT and COLMAN, Veterinary Sales Departments ;
Pharmaceutical Division ; P.O.BOX 113, Hull. HU 87 EJ. Grande Bretagne.

α) Synonymes :

Lors de sa découverte, ce puissant analgésique fut nommé M-99 et l'on trouve ce terme dans toutes les publications depuis 1963 jusqu'à 1972. Il reçut en France le nom de code M-1965 ; on le retrouve également sous le nom chimique de 19-propylorvinol et chlorhydrate de 6-24 endoéthène 7 α (2 hydroxy 2 pentyl) tétrahydrooripavine. En novembre 1966, la British Pharmacopeia lui donne sa dénomination officielle : le M-99 devient le chlorhydrate d'Etorphine. Plus récemment, cet Analgésique a été commercialisé en Angleterre par la Firme RECKITT and COLMAN en association avec un tranquillisant, la Méthotriméprazine, le mélange constituant l'IMMOBILON * Small animal.

β) Propriétés Physiques :

L'Etorphine est commercialisée en poudre ou en solution ("Immobilon"). La poudre est rapidement soluble dans l'eau acidulée jusqu'à une concentration de 5 mg/ml. L'addition d'acide chlorhydrique jusqu'à un Ph de 4,5 accroît la solubilité et conserve les propriétés de la solution ; les solutions plus concentrées et plus actives sont obtenues en mettant l'Etorphine en solution dans le D.M.S.O. (Diméthylsulfoxyde) ; nous verrons que la manipulation de telles solutions est particulièrement délicate. Les solutions de M-99 sont claires et incolores et il est recommandé d'utiliser des flacons n'ayant pas contenu d'agents basiques ou de les rincer énergiquement pour que la solution se conserve bien ; le Ph idéal des solutions aqueuses d'Etorphine se situe entre 1,5 et 5 : au dessus de 5, le M-99 tend à précipiter et si le Ph s'élève encore, le produit subit une décomposition variable avec le temps et la température. Il est conseillé de préparer les solutions d'Etorphine juste avant de les utiliser mais lorsqu'un stock s'avère nécessaire, on doit conserver les flacons au frais (ne pas mettre des denrées alimentaires au contact de l'Etorphine : risque d'intoxication).

La conservation des solutions est prolongée par une stérilisation ménagée qui entraîne toujours une perte légère d'activité ; ainsi l'autoclavage d'une solution d'Etorphine à 25 µg/ml a les conséquences suivantes (HARTHOORN 1972) :

Solvant	Décomposition en 30 minutes	en 60 minutes	Couleur de la solution
Eau distillée	5 %	9,8 %	Incolore
Solution physiologique	1,5 %	1,8 %	Incolore
Solution physiologique à Ph 5	10 %	14 %	Jaune

La perte d'activité de la solution est proportionnelle à la décomposition.

* Laboratoire RECKITT and COLMAN. Veterinary Sales Department ;
Pharmaceutical Division ; P.O. BOX 113 , Hull. HU 87 EJ. Grande Bretagne.
Cette firme commercialise également l'"IMMOBILON" Large animal (Etorphine + Acétylpromazine).

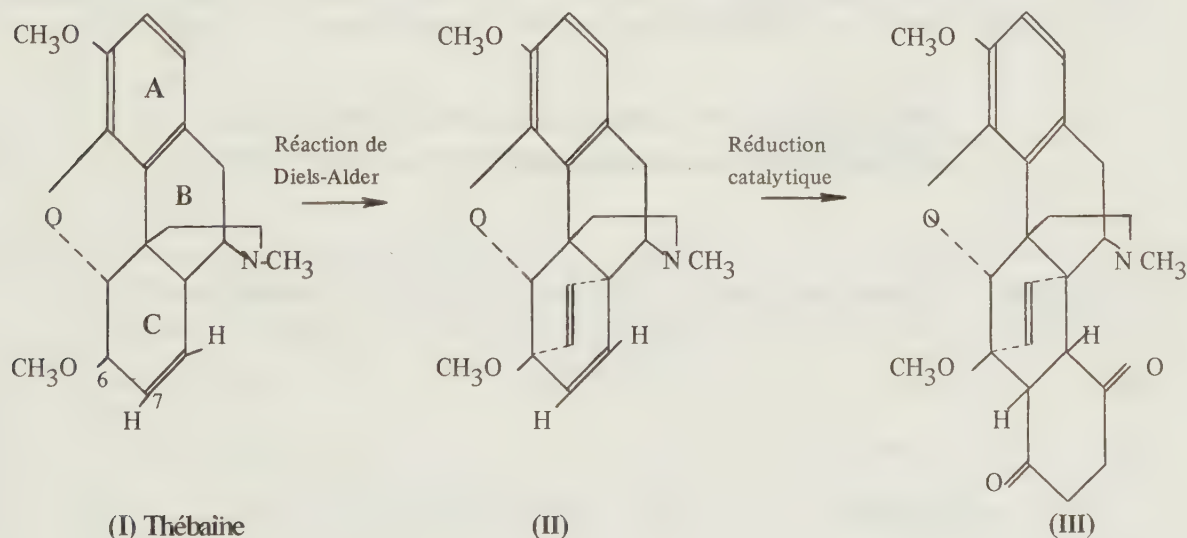
γ) Etude chimique de l'Etorphine (M-99).

Nous avons expliqué à quelle occasion furent découverts les dérivés de la série M (BENTLEY et HARDY 1967) ; il importe maintenant de donner quelques détails sur les procédés qui ont permis la synthèse de ces Analgésiques très puissants.

En 1966, BENTLEY et HARDY relatent les principales étapes de la synthèse : ces auteurs ont mené leurs recherches à partir de la molécule de Thébaine, alcaloïde présent dans l'opium (0,2 à 0,8 %) qui n'a pas d'utilisation thérapeutique et dont la valeur commerciale est extrêmement faible ; à la différence de la Morphine et de la Codéine qui sont des dépresseurs du SNC dont la structure chimique est très proche de la Thébaine, cette dernière est dépourvue d'activité analgésique et se comporte plutôt comme un stimulant du S.N.C..

Il apparut que l'addition de "diénophiles" à l'intérieur du squelette de la Codéine et de la Thébainone (par réactions de type Diels-Alder) permettait d'obtenir des molécules à structure plus rigide du fait de la présence d'une chaîne carbonée à l'intérieur du cycle C de leur squelette phénanthrénique ; ces molécules plus rigides étaient douées d'une certaine activité analgésique alors que les dérivés initiaux n'en avaient pas, ou très peu.

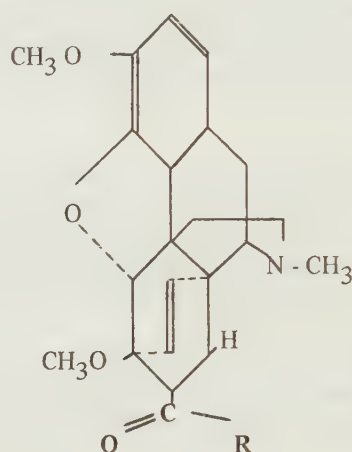
Ainsi BENTLEY et HARDY constatent que l'adjonction d'un groupement diénophile (II) puis d'une molécule de parabenzoquinone à la Thébaine donne naissance à un dérivé (III) qui testé chez le rat, a un pouvoir analgésique égal à 1/7 de celui de la morphine.



Une simple modification structurale faisait donc apparaître une activité analgésique. Des recherches dans le même sens furent poursuivies, conduisant à la synthèse de la 6,14 - endoéthénotétrahydrothébaïne (IV) dont les dérivés à fonction aldéhyde ($R = H$), à fonction cétone ($R = CH_3$ ou C_6H_5), nitrile et diester ont été testés individuellement chez les animaux de laboratoire pour mettre en évidence leur activité analgésique (voir tableau I).

(IV)

6-14 endoéthénotétrahydrothébaïne



Les dérivés à fonction Nitrile et Diester se sont avérés peu puissants ; cependant parmi les dérivés à fonction cétonique, certains possèdent une activité analgésique très forte (M-70).

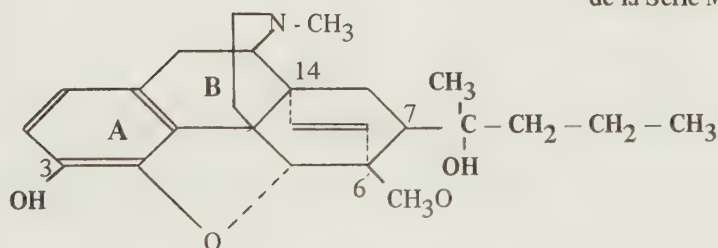
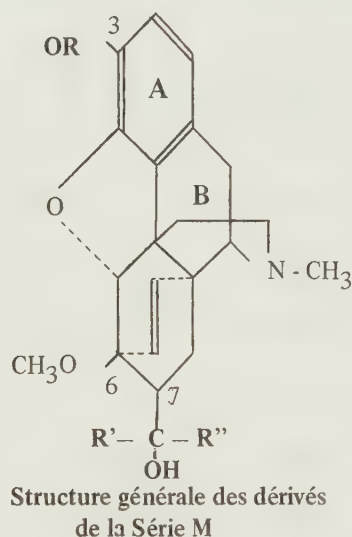
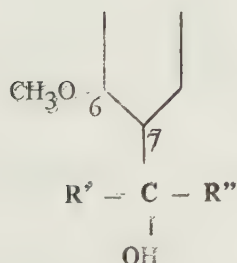
**Activité Analgésique et Toxicité de quelques dérivés cétoniques de la
6-14 Endoéthénotétrahydrothébaïne (BENTLEY et HARDY 1967)**

Nom de code	Structure (IV) R =	Analgésie : rat en Sc	Toxicité souris I.V.
M 61	H	0,6	2,0
M 39	Méthyl	1,2	3,8
M 70	Butyl	9,0	5,0
M 85	C ₆ H ₅	0,7	2,7
M 88	(CH ₂) ₇ Me	0,03	2,3

(L'analgésie en S.C. chez le rat et la Toxicité I.V. chez la souris sont considérées comme égales à l'unité dans le cas de la Morphine).

Ces dérivés cétoniques de la 6-14 endoéthénotétrahydrothébaine sont relativement toxiques et leur activité analgésique apparaît peu intéressante compte tenu de leur faible index thérapeutique. Aussi les recherches continuèrent et BENTLEY et HARDY découvrent une série de nouveaux dérivés par O - déméthylation alcaline (réaction de GRIGNARD) de la Thébaine en C3 : le groupement CH₃O en C6 subsiste et l'on obtient ainsi la série des dérivés de l'ORIPAVINE.

L'Oripavine est ensuite soumise à une addition de type Diels-Alder qui conduit au dérivé 6-14 endoéthénotétrahydrooripavine dont les homologues à fonction alcool en C7 ont été testés chez la souris (BENTLEY et Coll. 1967) comme le montre le tableau 2 où sont également mentionnés les dérivés alcooliques de la 6-14 endoéthénotétrahydrothébaine (R = CH₃).



Etorphine = M.99

(ou 6-14 endoéthéno 7 α(2 hydroxy 2 pentyl) tétrahydrothébaine).

Tableau 2

**Activité analgésique et Toxicité de certains dérivés ALCOOLIQUES
de la 6-14 endoéthénotétrahydrothébaïne (BENTLEY et HARDY 1967)**

Nom de Code	Structure			Comparaison à la Morphine = I	
	R =	R' =	R' ' =	Analgésie Rat Sc	Toxicité souris I.V.
M 50	Me	Me	Me	2,5	3,1
M 53	Me	Me	Pr ⁿ	89	4,2
M 53 A	Me	Pr ⁿ	Me	0,7	3,2
M 99	H	Me	Pr ⁿ	2060	10,8
M 183	CO Me	Me	Pr ⁿ	5330	16,7
M 74	H	Me	Me	49	2,5
M 150	H	H	Me	35	1,5
M 217	H	H	H	13	1,2
M 89	Me	Pr ⁿ	Pr ⁿ	3,8	6,3
M 79	Me	Me	Pr ⁿ	1,2	2,6
M 140	H	Me	CH ₂ - CH ₂ - CH (Me) ₂	7.800	27,5
M 191	H	Me		40	6,1

(Me = Méthyl ; Prⁿ = n fois le radical propyl soit (CH₂ - CH₂ - CH₂)_n.)

On peut constater que les alcools primaires et secondaires de la 6-14 endoéthénotétrahydrothébaïne ont une activité analgésique incomparablement supérieure aux dérivés cétoniques (comparer le tableau I et le tableau 2) particulièrement dans le cas du M-99, du M-183 et du M-140.

La création d'un pont insaturé dans le cycle C de la thébaïne et la présence d'un nouveau site de substitution en C7 ont rendu possible la synthèse d'un très grand nombre de dérivés dont l'activité est très inégale. Dans la série des dérivés cétoniques l'activité maximale est obtenue avec le M-70 ; parmi les dérivés alcooliques, l'activité analgésique optimale tend à apparaître dans les conditions suivantes :

- ▲ Les dérivés de l'ORIPAVINE ($R = H$) ou les dérivés acétylés ($R = COCH_3$) sont plus actifs que les dérivés correspondants de la thébaïne :

M 99 et M 183 > M 53

- ▲ La nature du groupement alcool situé en C7 est très importante : les alcools tertiaires ont une activité supérieure aux alcools secondaires.
- ▲ Une activité analgésique maximale est obtenue quand R'' est un radical alkylé possédant une chaîne de 3 à 6 carbones (M.99 et M.140).
- ▲ Les alcools tertiaires asymétriques (M-53 et M-53 A) présentent une isomérisie optique, chaque diastéréoisomère possède une activité analgésique propre et très différente de son homologue.

Nous verrons plus loin que la considération de ces résultats et des relations structure-activité dans cette série indique qu'il est nécessaire de reviser la théorie de BECKETT (1959) ou théorie des sites récepteurs de la Morphine.

δ) Etude Pharmacologique.

Cette étude ne portera que sur l'Etorphine (ou M-99), la pharmacologie détaillée des autres dérivés de la série M n'ayant pas été réalisée.

♦ *Méthodes d'investigation pharmacologique.*

- ▲ Action sur le S.N.C.

- △ Analgésie :

Chez la souris l'analgésie est testée par application d'une source de chaleur sur la queue ; différents groupes d'animaux reçoivent des séries logarithmiques de doses d'Etorphine la queue étant immergée dans l'eau à 55°.

Chez le rat le stimulus douloureux est une pression de la queue.

- △ Catatonie :

Utilisation de la méthode de BOURA et FITZGERALD (1966) chez le rat.

- △ Dépression respiratoire :

Elle est considérée comme présente si le rythme est réduit de 40 %.

- △ Réflexes conditionnés :

Des rats sont conditionnés à éviter une décharge électrique survenant après un stimulus sonore.

△ Réflexes spinaux :

Recherche du réflexe d'extension croisé chez le chat anesthésié par l'éther.

△ Comportement :

Surveillance étroite des animaux au Laboratoire et sur le terrain.

▲ Action sur l'appareil cardiovasculaire :

Chez le chien, le chat et les primates : cathétérisme des carotides ou des fémorales après anesthésie au "Nembutal" (chez le chat, utilisation du chloralose uréthane).

Chez les animaux sauvages, ponction du tronc brachio-céphalique après Immobilisation et implantation d'un manomètre portatif de type Elena-Schonander (HARTHOORN 1965).

▲ Toxicité :

Injection SC, IM et IV de séries logarithmiques de doses et calcul de la DL₅₀, calcul de la marge de sécurité (index thérapeutique).

◆ *Résultats de laboratoire : Action de l'Etorphine chez la souris, le rat, le chat et le chien.*

▲ Action de l'Etorphine sur le S.N.C.

△ Analgésie :

La DE 50 de l'Etorphine déterminée une minute après injection IV est égale la DE 50 5 et 10 minutes après injection. En IV l'Etorphine s'avéra 150 (chez la souris) à 2000 (chez le rat) fois plus analgésique que la Morphine.

En sous-cutanée chez le rat, elle est 1700 fois plus puissante et sa durée d'action est sensiblement la même ; chez le cobaye, elle est 8600 fois plus analgésique que la Morphine et 850 fois chez la souris. L'activité de l'Etorphine varie donc beaucoup selon les espèces de laboratoire.

Par voie buccale, pour obtenir un effet analgésique, il faut multiplier par 200 à 400 la dose d'Etorphine efficace en sous-cutanée et il semble que chez le rat la Morphine soit absorbée plus facilement que l'Etorphine au niveau de l'estomac.

△ Catatonie et dépression respiratoire :

Relativement à son effet analgésique, l'Etorphine produit chez le rat et le Cobaye un degré de catatonie et de dépression respiratoire supérieur à la Morphine.

△ Réflexes conditionnés :

L'Etorphine diffère de la Morphine en ce sens qu'elle inhibe les réflexes conditionnés à des doses très voisines de celles nécessaires pour provoquer l'analgésie.

△ Réflexes spinaux :

L'Etorphine est un puissant dépresseur des réflexes spinaux polysynaptiques.

△ Comportement :

Au laboratoire, si l'on injecte une faible dose chez la souris, on constate une augmentation marquée de l'activité locomotrice de l'animal ; en augmentant les doses, la sédation et l'analgésie s'installent. Lorsque la dose utilisée est supérieure à la dose analgésique, un effet tranquilisant est obtenu ; en accroissant encore la dose, un état d'aréflexie totale s'installe, sans perte de conscience apparente.

Chez le chat, à faible dose, on constate une alternance d'états dépressifs puis d'excitations ; si la dose est importante, des convulsions apparaissent.

▲ Appareil cardiovasculaire et respiratoire :

La fréquence respiratoire diminue chez le chien et le chat après injection de $1\mu\text{g/kg}$.

Chez le chien ou le chat anesthésié, on observe une Bradycardie et une hypotension, ces effets s'installent en une minute et durent plus d'une heure. L'injection d'atropine fait disparaître la bradycardie mais l'hypotension persiste.

▲ Autres effets :

Comme avec la Morphine, on constate une réduction de la motricité gastro-intestinale et une réduction importante du volume de l'urine excrétée par les animaux.

▲ Toxicité : (voir Tableau I et 2).

Relativement à son activité analgésique, l'Etorphine semble considérablement moins toxique que la Morphine chez la souris lorsqu'elle est injectée en I.V.

Conclusion :

Il semble donc que l'identité de structure chimique qui existe entre l'Etorphine et la Morphine se reflète au laboratoire dans leur profil pharmacologique et il est probable que ces deux dérivés exercent leur action au niveau des mêmes sites récepteurs.

En administration sous-cutanée, l'Etorphine s'avère 1000 à 8000 fois plus puissante que la Morphine (80 000 fois selon certains auteurs) selon les tests et les espèces utilisés. Une dissociation totale des effets morphiniques n'a pu être mise en évidence, néanmoins certaines différences méritent d'être mentionnées :

- L'Etorphine semble avoir une action dépressive plus grande que la Morphine sur le tronc cérébral : ainsi le M-99 cause une plus grande dépression respiratoire que la Morphine à dose équianalgésique. De même, l'effet catatonique et le blocage des réflexes conditionnés chez le rat apparaît lorsque l'on administre l'Etorphine à des doses voisines de celles nécessaires pour causer l'analgésie et inhiber les réflexes non conditionnés ; ceci s'oppose nettement à la Morphine avec laquelle des doses très différentes sont nécessaires
- Il semble que, qualitativement, l'action pharmacologique de l'Etorphine sur les animaux de Laboratoire soit proche de celle de la Morphine, cependant sur le plan quantitatif elle s'avère extraordinairement analgésique (c'est l'analgésique le plus puissant synthétisé jusqu'alors) et responsable d'une profonde dépression centrale.
- Notons enfin que chez le rat (LISTER et ETTLES 1957) la tolérance à l'action analgésique de l'Etorphine semble se développer plus lentement que celle de la Morphine lorsque l'on injecte quotidiennement des doses équianalgésiques à deux lots d'animaux.

♦ *Résultats chez le Mammifère :*

▲ Chez les Carnivores :

Les Canidés et Félidés semblent réagir assez mal à l'utilisation de l'Etorphine et l'incidence des réactions d'excitation en a fait abandonner l'usage dans ces espèces.

▲ Chez les Ongulés d'Afrique :

HARTHOORN (1965) distingue 4 groupes d'Ongulés sauvages, se basant sur leurs réactions à l'Etorphine :

1) Les animaux qui répondent bien à l'injection de M-99 à des doses moyennes et qui peuvent être capturés facilement sans présenter d'excitation majeure :

△ l'Eléphant

△ le Rhinocéros Blanc :

peut entrer dans ce groupe bien que l'association d'un tranquillisant à l'Etorphine évite une contention parfois pénible.

△ le Rhinocéros noir :

peut être capturé sans tranquillisant mais nous recommandons instamment l'association de ce dernier à l'Etorphine du fait de l'agressivité de cet animal ;

△ l'Hippopotame :

en utilisant l'Etorphine seule, un syndrome extrapyramidal (protrusion de la langue, tension des muscles cervicaux) se développe qui ne gêne en rien la capture de cette espèce.

2) La Girafe :

Elle est très sensible au M-99 ; on recommande de lui associer une faible dose de tranquillisants. Dans cette espèce, une dose trop forte d'Etorphine provoque le décubitus latéral dont l'issue est presque toujours fatale, nous verrons ultérieurement pourquoi.

3) Le Zèbre, le Gnou, le Buffle :

Répondent particulièrement bien à l'injection de M-99 associé à un tranquillisant.

4) Chez l'Oryx, le Nyala, le Koudou, l'Elan, l'Hippotrague, le Cob Defassa, l'Etorphine provoque une excitation considérable et il est nécessaire pour immobiliser ces espèces d'utiliser des tranquillisants puissants et une posologie forte.

Cette classification est purement empirique et elle n'a aucune prétention exhaustive, elle est seulement destinée à prouver au lecteur que les différences interspécifiques sont importantes parmi les espèces sauvages et qu'il y a toujours lieu d'en tenir compte en particulier lors d'expérimentations chez une espèce dont on ne connaît pas la sensibilité.

◆ *Chez les Animaux Domestiques :*

▲ Chien et Chat :

L'Etorphine ne doit pas être utilisée chez le chat ; dans cette espèce, elle est responsable d'un état d'excitation très marquée.

Chez le chien, elle commence à être utilisée en association Neuroleptanalgésique ("Immobilon") ; il semble que l'Etorphine ait moins d'effets secondaires indésirables dans cette espèce que la Morphine ou l'Oxymorphone. Des détails plus précis seront donnés ultérieurement dans la rubrique utilisation de l'Etorphine chez le chien.

▲ Cheval et Ane :

Les réactions des Equidés domestiques à l'Etorphine sont très comparables à celles que l'on observe chez le Zèbre. Après une phase d'excitation (très courte si le M-99 est injecté en I.V.) l'animal se couche en décubitus sternal ou latéral. Les Equidés semblent avoir

des réactions cardiovasculaires très violentes et spécifiques à l'Etorphine : tachycardie et hypertension artérielle extrêmement marquées (voir utilisation de l'Etorphine chez le Cheval).

▲ Petits Ruminants :

Ils sont très sensibles au M-99 et se couchent très rapidement.

▲ Bovins :

Ces animaux se comportent comme la plupart des Ongulés sauvages sous l'effet de l'Etorphine utilisée seule et présentent le phénomène de Straub-Hartmann (MORTELMANS 1971) ou STRAUB HERMANN : la tête de l'animal est renversée et les narines sont fortement dilatées, la queue est portée haute et la démarche des animaux est ataxique . (hyper-métrie, marche en cercles) et qualifiée de "démarche de poulet" (hackneygait des Anglo-Saxons). Ainsi, HARTHOORN (1965) a pu distinguer 4 phases lorsque l'on injecte l'Etorphine seule à certaines espèces d'antilopes ou à un bovin (injection intra-musculaire).

△ phase d'excitation au cours de laquelle l'animal a tendance à fuir

△ l'animal trotte ensuite de manière ataxique (hackneygait)

△ phase de pédalage

△ l'animal s'immobilise debout ou en décubitus sternal

Si un tranquillisant puissant est associé à l'Etorphine (phénothiazine ou butyrophénone) ces manifestations d'excitation ne sont pas observées sauf dans des espèces particulières (Cob Defassa) où certains auteurs (SHORT et SPINAGE) ont rendu les phénothiazines responsables de "signes extrapyramidaux" qui pourraient très bien être considérés comme un phénomène de Straub-Hartmann.

◆ *Comparaison : action de l'Etorphine chez les Ongulés sauvages et domestiques.*

Il semble que tous les Ongulés réagissent dans le même sens à l'injection de M-99. Nous remarquons surtout une dépression respiratoire importante ; Les modifications cardiovasculaires chez les Equidés sauvages et domestiques ont lieu dans le sens d'une tachycardie et une hypertension alors que chez les Bovidés (sauvages ou domestiques) l'Etorphine entraîne une bradycardie. Notons enfin que chez tous les animaux Ruminants, les mouvements des pré-estomacs sont inhibés par le M-99.

ε) Mode d'action de l'Etorphine (M-99) sur le système nerveux central.

♦ *Action sur les structures centrales :*

L'anesthésie générale est considérée comme une modification de l'activité électrique des neurones centraux ; la transmission synaptique étant également affectée. Certains anesthésiques (barbituriques) agissent en empêchant la dépolarisation induite par les médiateurs chimiques (agents antidépolarisants), d'autres au contraire (éther anesthésique) sont des agents dépolarisants.

La morphine et les Analgésiques Narcotiques sont des agents dépolarisants qui semblent bloquer la transmission des stimuli douloureux au niveau des synapses cholinergiques des systèmes multineuronaux et particulièrement dans la substance réticulée du tronc cérébral. Comme la plupart des systèmes inhibiteurs centraux sont multineuronaux, la Morphine peut être génératrice d'excitation par dépression sélective de ces systèmes inhibiteurs polysynaptiques.

Au cours de l'étude des tranquillisants, nous avons montré quelles sont les voies de conduction qui traversent la réticulée mesencéphalique. L'étude de la physiologie de la douleur révèle que la voie spino-réticulo-thalamique transporte les stimuli douloureux au thalamus et au cortex après un passage dans cette "trame neuronale" que constitue la substance réticulée du tronc cérébral ; ainsi l'hypothèse a été émise selon laquelle la Morphine agit en déprimant le système polysynaptique qui transmet le douleur de la réticulée vers les aires corticales après passage par le thalamus.

Une autre voie importante de la conduction de la douleur, le faisceau sub-thalamique, transmet les stimuli douloureux rapidement et directement au cortex, échappant ainsi à l'analyse thalamique qui joue un rôle important dans l'appréciation des stimuli douloureux ; il est possible que les analgésiques morphiniques interrompent la conduction de cette voie sub-thalamique par dépolarisation de la réticulée mesencéphalique, cependant il doit s'agir d'un mécanisme accessoire de l'action des analgésiques chez les animaux car le faisceau sub-thalamique est peu développé chez l'animal.

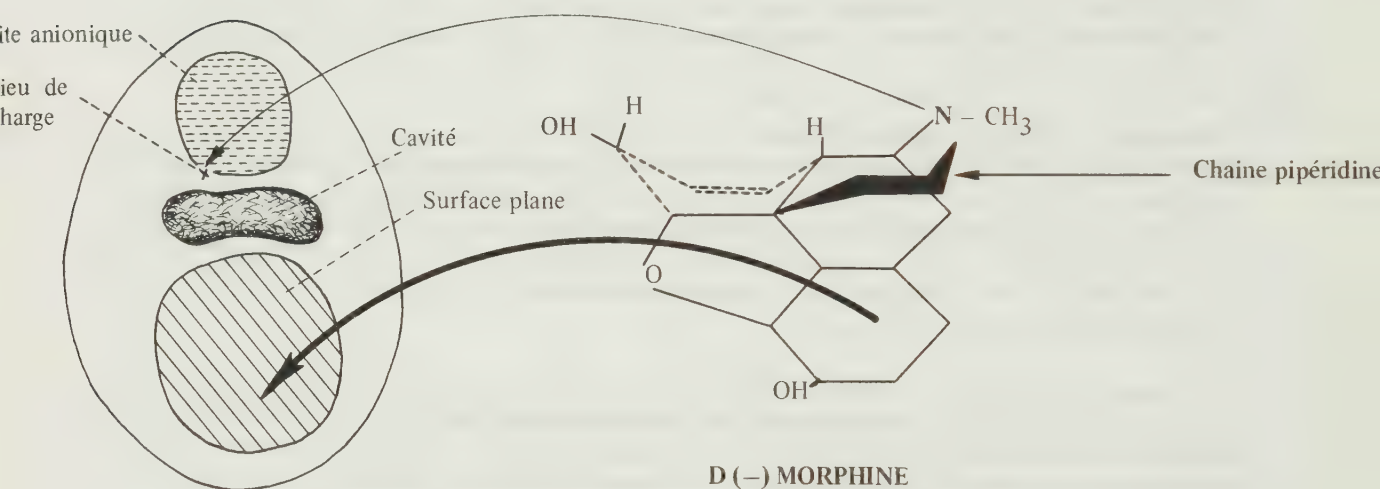
Ces analgésiques agissent aussi au niveau cortical : ainsi on a pu comparer l'action de la Morphine chez l'homme à une lobectomie partielle et si une décortication chirurgicale ne supprime pas totalement la douleur, il est certain que les structures corticales ont un rôle primordial dans l'appréciation des stimuli douloureux. Les analgésiques morphiniques ont donc une action sur la réticulée, le thalamus et le cortex car la douleur est la synthèse d'une analyse qui a lieu à un niveau cortical et subcortical.

Enfin, les effets secondaires de l'Etorphine et des analgésiques morphinomimétiques peuvent être partiellement expliqués par leur action sur les centres autonomes de l'hypothalamus.

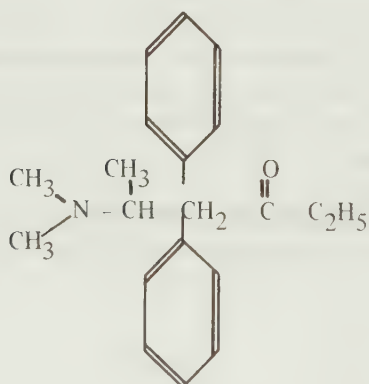
♦ *Action de l'Etorphine sur les sites récepteurs de BECKETT.*

Les sites récepteurs des analgésiques morphiniques sont entièrement hypothétiques et la théorie de BECKETT (1959) est en partie fondée sur les relations structure-activité que présentent certains dérivés. Ainsi, on a constaté que le cycle phénanthrénique de base constituant la molécule de Morphine pouvait être éliminé ou modifié sans perte de l'activité analgésique, la chaîne pipéridine ($\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}$) étant essentielle.

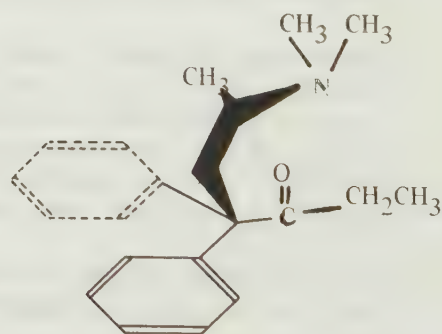
L'atome d'azote de cette chaîne est cationique à 80 % à Ph physiologique, aussi Beckett supposa qu'un élément important de l'interaction analgésique - site récepteur pourrait être une liaison ionique entre l'atome d'azote polarisé et un point anionique situé sur la surface réceptrice.



SITE RECEPTEUR



Méthadone



D (-) Méthadone

Schématisation de la théorie de BECKETT (d'après Goldstein et COLL. 1970).

(La molécule de D () Morphine bascule vers la gauche pour s'adapter au site récepteur hypothétique ; la chaîne pipéridine se trouve alors dans la cavité. Il en est de même pour la D () Méthadone.)

En outre, l'examen de la structure spatiale de l'isomère D (-) Morphine conduit à penser que la surface réceptrice doit s'adapter à la chaîne - CH₂ - CH₂ - située entre le Carbone 13 et l'atome d'azote de telle manière que l'atome d'azote puisse former la liaison ionique indispensable à l'attache de la molécule sur la surface réceptrice. Au même moment, la partie plane de la molécule et ses chaînes adjacentes viennent au contact de la surface réceptrice où des forces de type Van der Waals les stabilisent (GOLDSTEIN et Coll. *Principles of drug action* 1969 pp 50-55). On a constaté que la présence du radical OH phénolique en C3, du radical OH alcoolique en C6 et du pont - O - est indispensable à la fixation de la molécule sur le récepteur.

Il est possible que l'Etorphine agisse sur les mêmes sites récepteurs que la Morphine et un argument en est donnée par Arunlakshona et Shield (1959) : deux substances agissent sur le même récepteur quand la quantité d'antagoniste nécessaire pour s'opposer à leur action est la même ; dans le cas de la Morphine et de l'Etorphine, ceci a été démontré partiellement.

L'examen de la structure plane d'un composé tel que Méthadone ne révèle aucune parenté avec la Morphine mais on constate que la structure tridimensionnelle de son isomères D (-) s'adapte parfaitement à la surface réceptrice proposée par BECKETT (voir schéma).

La molécule de Nalorphine dérivé d'une modification chimique mineure de celle de Morphine et possède des propriétés antagonistes des analgésiques morphiniques ; il est probable que la Nalorphine s'adapte sur ces mêmes surfaces réceptrices, déplaçant la Morphine ou ses dérivés de leur lieu d'action. En 1956, BECKETT et Coll. émettent l'hypothèse selon laquelle une fois la fixation de l'analgésique réalisée sur le site récepteur, la N-Déalkylation de ces dérivés constitue une étape préliminaire essentielle pour l'activité des analgésiques. Une fois cette étape franchie, on ne sait rien de ce qu'il advient des métabolites de l'analgésique initial. On a pu expliquer l'action des antagonistes en considérant qu'un dérivé tel que la Nalorphine subit une N-Déalkylation très lente, occupant ainsi les sites récepteurs et empêchant les molécules de l'analgésique de revenir se fixer sur le site récepteur dont elle les avait déplacées. Cette hypothèse n'est cependant pas admise par tous les auteurs.

Il nous faut enfin tenter d'élucider les raisons pour lesquelles l'Etorphine a un pouvoir analgésique 1000 à 8000 fois supérieur à celui de la Morphine. De nombreux auteurs se sont penchés sur cette question mais leurs explications demeurent purement hypothétiques.

Deux solutions peuvent être proposées :

- 1) L'Etorphine semble beaucoup plus liposoluble que la Morphine, favorisant ainsi l'absorption sélective de ce dérivé par le cerveau. BOURA et FITZGERALD (1966) ont tenté de démontrer ce caractère particulier à l'Etorphine en utilisant un homologue de l'Etorphine : le M-320. D'autres études sur le métabolisme de l'Etorphine tritiée (Blane et Dobbs 1967) montrent qu'immédiatement après une injection I.V. ou I.M., la concentration sanguine est très importante et que l'Etorphine se fixe sur le système nerveux central avec une telle "avidité" qu'au bout de 10 minutes, la concentration dans le S.N.C. est supérieure à celle du sang.

Dans cette hypothèse, il serait possible que l'Etorphine ne soit pas plus active que la Morphine sur les sites récepteurs de BECKETT, mais la concentration sélective dans le cerveau résultant d'une grande liposolubilité permettrait d'expliquer la puissance de l'analgésie produite par ce dérivé.

2) Une deuxième solution est proposée par BENTLEY et HARDY (1966) et LISTER (1966). Ces auteurs pensent qu'il est nécessaire de réviser le concept simpliste des sites récepteurs de la Morphine proposé par BECKETT. En effet, la théorie de BECKETT ne rend pas compte de certains faits nouveaux et ces auteurs font remarquer que l'Etorphine dont la structure moléculaire est plus rigide que celle de la Morphine doit s'adapter aux sites récepteurs de façon plus intime, expliquant ainsi l'activité considérable de ce dérivé. Dans ces conditions, l'existence d'un second site de liaison pour le groupe porté par le carbone 7 doit être avancée et ce site apparaît hautement sélectif à en juger pas les différences d'activité analgésique constatées chez les diastérisomères.

i) Avantages de l'Etorphine pour l'Immobilisation.

Les dérivés de la série - M et en particulier l'Etorphine (M-99) ont été utilisés seuls ou en association pour la capture de très nombreuses espèces sauvages africaines et dans une moindre mesure dans les zoos aux U.S.A. et en Afrique.

- Ces dérivés sont peu toxiques et leur index thérapeutique est très élevé (de 25 000 à 50 000) réalisant ainsi un énorme progrès par rapport aux agents paralytiques.
- L'action de l'Etorphine est rapide : en moyenne de 4 minutes, l'effet maximal se faisant sentir au bout de 15 à 30 minutes pour disparaître en une heure environ si l'on utilise pas d'antagoniste. (HARTHOORN 1972) évoque la possibilité d'un recyclage entéro-hépatique quelques heures après la disparition des effets et qui peut donner lieu à des phénomènes d'excitation ou à une sédation profonde s'installant à nouveau ; il est possible aussi qu'une certaine quantité d'Etorphine soit restée au niveau du lieu d'injection, différant ainsi son absorption.
- Les effets secondaires de l'Etorphine sont peu nombreux et sans gravité dans la plupart des espèces ; remarquons que la dépression respiratoire et la cyanose qui l'accompagne au cours de certaines Immobilisations peuvent être en partie rattachées à la position de l'animal (décubitus ventral ou sternal).

Les signes d'excitation rencontrés dans certaines espèces lors de l'utilisation de l'Etorphine seule sont facilement éliminés par l'association de divers tranquillisants, particulièrement dans le cas d'espèces particulièrement excitables.

- Le volume de solution nécessaire est très réduit, ce qui a permis d'utiliser l'Etorphine pour l'Immobilisation des très grands Ongulés tels que l'Eléphant, le Rhinocéros, la Girafe, l'Hippopotame. Les solutions utilisées pour les captures d'espèces sauvages sont réalisées en mélangeant 20 mg de poudre à 4 ml de solvant : on obtient ainsi une solution à 5 mg/ml qui permet l'utilisation de projectiles de petite taille ; en outre, l'Etorphine se mélange bien avec la plupart des tranquillisants.
- Les effets de l'Etorphine peuvent être levés rapidement par l'utilisation des agents antagonistes tels que la Nalorphine, la Cyprénorphine (M-285)* et la Diprénorphine (M 50-50)* ;

* RECKITT and COLMAN. Grande Bretagne.

un surdosage doit faire appel aux dérivés cités précédemment associés aux analeptiques. Cette Neuroleptanalgesie réversible contribue à accroître la sécurité d'emploi de l'Etorphine et en fait un dérivé extrêmement commode sur le terrain.

e) Précautions à prendre lors de la manipulation de l'Etorphine.

Le M-99 est un Narcotique extraordinairement puissant.

L'expérimentation de ses effets chez l'homme reste encore à faire : il semble cependant que cette substance soit environ 200 fois plus puissante que la Morphine dans notre espèce. Bien que l'homme soit relativement moins sensible à ce dérivé que la plupart des autres espèces, on estime qu'une quantité aussi minime que 0,05 ml de la solution utilisée pour la capture des grands mammifères (4 %) pourrait être fatale chez un sujet moyen (HARTHOORN 1972).

L'effet très rapide de ce narcotique ajoute encore aux dangers encourus par le manipulateur : l'effet débute 2 minutes après l'injection et atteint son maximum en 5 à 10 minutes.

♦ *Symptômes de l'intoxication chez l'homme.*

Après une piqûre avec une aiguille souillée par l'Etorphine ou la projection d'une goutte de la solution sur la peau ou sur une muqueuse (ceci est particulièrement dangereux si le M-99 est en solution dans le D.M.S.O. qui favorise l'absorption percutanée) et même après avoir respiré de l'air contenant un aérosol d'Etorphine un certain nombre de signes peuvent se manifester : le sujet perd conscience, la respiration devient lente et superficielle ; l'examen des muqueuses révèle une cyanose et la pupille est en myosis (pin-point pupils) ; le pouls devient faible, la pression artérielle s'effondre et des trémulations musculaires peuvent apparaître. La mort survient dans un coma profond du fait de l'anoxie, la pupille étant alors en mydriase.

♦ *Traitement.*

Toute injection ou souillure cutanée par l'etorphine doivent être traitées et le sujet doit rapidement prévenir un membre de l'équipe.

Si une petite quantité de la solution à 4 % a été éclaboussée sur la peau, le risque est généralement minime et un lavage abondant est suffisant ; si la muqueuse buccale a été touchée, la bouche doit être rincée.

Dans l'un et l'autre de ces cas, le patient devra être maintenu en observation pendant les 30 minutes qui suivent.

Si l'Etorphine a été injectée accidentellement et que des signes graves apparaissent chez le sujet :

- ▲ la respiration artificielle doit être pratiquée en cas d'apnée ou de respiration très faible,
- ▲ En cas d'arrêt cardiaque, un massage externe peut être tenté :

- ▲ on DOIT administrer immédiatement l'antidote spécifique (nalorphine = "Léthidrome"*) ou (Levallorphane = "Lorfan"). En l'absence de ces antagonistes, on peut utiliser le M-285 ou Cyprénorphine (voir chapitre antagonistes des analgésiques) qui semble plus toxique que la Nalorphine chez l'homme.

Il est recommandé lorsque l'on utilise l'Etorphine d'avoir sous la main une trousse spéciale comprenant antidote (6 ampoules de "Léthidrone"), aiguilles et seringue à injection I.V., garrots et instructions. En aucun cas l'antidote ne devra être injecté avant que l'on soit certain que l'Etorphine a été absorbée et si les symptômes évoqués ci-dessus ne se sont pas manifestés dans les 3 ou 4 minutes, il est probablement inutile d'injecter l'antidote. En cas de signes dramatiques, on injectera 1 ml de Nalorphine (10 mg) I.V. ou I.M. ou bien 1 ml (1 mg) de Lévallorphane ; si aucune réactions favorable ne se produit, la même dose sera réinjectée après 15 minutes et ainsi de suite jusqu'à un maximum de 4 ml. L'utilisation de l'antagoniste ne restaure pas la conscience chez l'homme mais il stimule seulement la respiration.

Conclusions :

Il est donc recommander de manier les solutions concentrées (solution à 4 % ou solution dans le D.M.S.O.) avec des gants de caoutchouc et d'éviter toute projection sur la peau et les muqueuses.

L) Conditions d'importation de l'Etorphine en France et en Afrique Francophone.

★ En France.

Les demandes doivent être adressées à Reckitt and Colman Pharmaceutical Division, POBOX 113, Hull HU8 7 EJ. Angleterre.

Cette firme anglaise dans laquelle le M-99 est né il y a maintenant 9 ans commercialise l'Etorphine en association avec un tranquillisant ; la Méthotrimeprazine sous le nom d' "IMMOBILON"*. L'antagoniste utilisé est la Diprénorphine (M 50-50) ou "REVIVON". Le couple "IMMOBILON" – "REVIVON" n'est théoriquement pas destiné à l'exportation et la Reckitt n'autorise pas la sortie de l'Etorphine du territoire anglais. Cependant, dans un but expérimental il est possible d'obtenir des échantillons si les formalités suivantes sont remplies.

- 1) Faire une demande d'importation au Service Central de la Pharmacie à Paris en précisant les quantités importées et l'usage auquel les échantillons sont destinés. En cas d'accord cette Administration accorde un permis d'importer.
- 2) Effectuer la demande à la Reckitt and Colman en Angleterre en précisant les quantités désirées et le programme d'expérimentation ; joindre le permis d'importer à cette demande.
- 3) La firme anglaise doit obtenir le permis d'exporter.

* Burrough Wellcome.

** Présentation Small animal.

- 4) Prévenir le Service Central de la Pharmacie et la Reckitt and Colman en Angleterre dès l'arrivée des échantillons que l'on doit aller chercher en douane.

C'est la procédure que nous avons suivie pour obtenir des échantillons d' "IMMOBILON" - "REVIVON" ; comme toutes les formalités ayant trait aux Narcotiques, elle a l'inconvénient d'être relativement longue (5 à 6 mois).

★ *Dans les Pays d'Afrique Francophone.*

Il est possible de se procurer de l'Etorphine sur l'ensemble du continent Africain où elle est généralement utilisée dans le cadre de projets scientifiques nécessitant la pratique d'Immobilisations sur la faune sauvage.

La commercialisation de l'Etorphine utilisée dans les espèces sauvages a lieu à partir de la République Sud-Africaine où la Reckitt and Colman possède une "Game Immobilisation Division" qui contrôle l'utilisation de l'Etorphine dans les espèces sauvages pour le monde entier.

La demande d'Etorphine est soumise à un certain nombre de CONDITIONS extrêmement précises :

- 1) La fourniture de M-99 (Etorphine) et M-285 (Cyprénorphine) est sujette à tous les règlements internationaux concernant les substances Narcotiques ainsi qu'aux lois correspondantes en vigueur en République sud-africaine et dans le pays où se trouve l'intéressé.
- 2) L'Etorphine ne sera délivrée que pour être utilisée pour l'Immobilisation des espèces sauvages et peut être demandée à l'adresse indiquée seulement par des personnes qualifiées attachées à des groupes officiels ou à des institutions réalisant des projets spécifiques ; la demande d'Etorphine est sujette à l'acceptation écrite de l'intéressé des conditions citées au paragraphe précédent.
- 3) L'intéressé doit fournir les renseignements suivants à la Reckitt and Colman South Africa (pty) Ltd :

qualifications

nom et adresse de l'institution à laquelle le demandeur appartient.

quantité de M-99 désirée

projets d'utilisation de l'Etorphine : espèces concernées, poids moyen, nombre d'animaux à immobiliser.

- 4) L'intéressé accepte d'obtenir du Gouvernement (du pays où le M-99 sera utilisé) un permis d'importation pour la quantité d'Etorphine qui lui a été accordée. Ce permis d'importation devra être envoyé à la firme Sud-Africaine qui à son tour obtiendra un permis d'exportation.

Le demandeur accepte de se familiariser avec la législation concernant les Narcotiques dans le pays où il se trouve.

- 5) Le demandeur doit procurer un ordre signé établissant les quantités de M-99 et M-285 qu'on lui a permis de se procurer.
- 6) La firme Sud-Africaine s'engage à fournir à l'intéressé les informations utiles à la sécurité du maniement et de l'utilisation de l'Etorphine.
- 7) Le demandeur reconnaît en signant le formulaire que la Reckitt and Colman South Africa (Pty) Ltd. ne peut être tenue pour responsable pour tout empoisonnement ou accident causé chez l'homme ou l'animal pouvant résulter de la fourniture ou de l'utilisation de M-99 et M-285.

NB :

Toute correspondance en relation avec l'utilisation des dérivés de la série - M dans les espèces sauvages doit être adressée à :

Mr E. SAWYER, Manager
Game Immobilisation Division
Reckitt and Colman South Africa (Pty) Ltd.
P.O. BOX 1097
CAPE TOWN
République d'Afrique du Sud.

★ *Perspective d'avenir :*

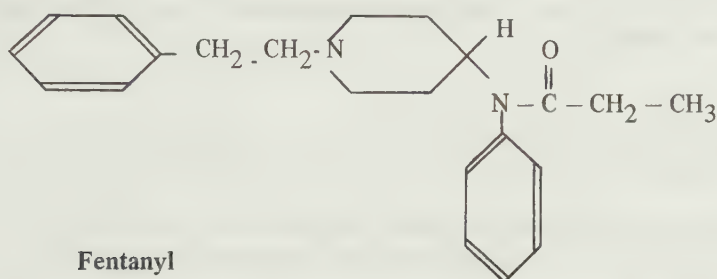
Nous avons pu nous rendre compte personnellement des nombreuses difficultés que l'on rencontre pour se procurer de l'Etorphine en Afrique du Sud ou en France. Le fait que l'Etorphine soit classée parmi les Narcotiques entrave considérablement la diffusion et la commercialisation de ce dérivé aux propriétés très remarquables. Il semble que l' "IMMOBILON" – "REVIVON" soit sur le point d'être commercialisé en France pour être utilisé dans les espèces domestiques ; cependant l'Etorphine base est extrêmement difficile à obtenir dans notre pays.

d) Le FENTANYL (R-4263 JANSSEN)

α) Synonymies :

Synthétisé par les Laboratoires JANSSEN Pharmaceutica le R-4263 reçut l'appellation officielle de Fentanyl ; il est spécialisé également sous les noms de "Fentyl" et "Sublimaze". Pour les chimistes, il s'agit du :

Citrate de 1 - [2 - phénéthyl - 4 (N - propionyl-anilino) -] pipéridine.



β) Propriétés physiques :

Ce dérivé est commercialisé sous forme de poudre blanche cristalline permettant de réaliser des solutions de concentration variable :

on prépare une solution à 10 mg/ml en dissolvant 0,785 g. de Citrate de Fentanyl dans 50 ml d'eau distillée.

des solutions plus concentrées sont nécessaires pour la capture de grands Mammifères (jusqu'à 100 mg/ml) et une solution à 40 mg/ml peut être réalisée en dissolvant 3,14 grammes de Fentanyl base dans le Diméthylsulfoxyde (D.M.S.O.) de manière à obtenir un volume total de 50 ml. Les solutions concentrées de Fentanyl dans le D.M.S.O. doivent être manipulées avec précautions et l'intoxication humaine sera traitée de la manière décrite à propos de l'Etorphine.

La stérilisation de la solution, si elle s'avère nécessaire, doit être réalisée par filtration ; des agents bactériostatiques du type méthyl-et-propyl-paraben peuvent être ajoutés au solvant à une température proche de l'ébullition et avant l'addition du Fentanyl.

Le Ph final doit être acide pour permettre une bonne conservation (entre 5 et 3,8 selon la concentration).

γ) Etude chimique :

Le Fentanyl est apparenté aux 4-phénylpipéridines (groupe de la Péthidine) et à la série des 2 - Amino-éthylamines.

Cette molécule a été découverte par JANSSEN et Coll. au cours des recherches que nous avons évoquées. Il est assez délicat d'établir des relations structure-activité analgésique avec le Fentanyl, et nous avons déjà fait remarquer que la distance entre les 2 atomes d'azote, semblait être un facteur de forte activité analgésique. La chaîne pipéridine (-CH₂-CH₂-N) paraît s'adapter aux sites récepteurs décrits par BECKETT et il est probable que l'examen de la structure tridimensionnelle de la molécule de Fentanyl permettrait de faire coapter celle-ci aux sites hypothétiques.

δ) Etude Pharmacologique :

Réalisée d'abord sur les animaux de laboratoire, l'investigation pharmacologique du fentanyl a continué en 1962 sur le chien et les primates, particulièrement dans l'Association Neurolept-analgésique Fentanyl-Dropéridol.

◆ Action sur le SNC.

▲ Analgésie :

Le Fentanyl est un analgésique puissant de courte durée dont l'activité, testée chez le rat est 200 fois supérieure à celle de la morphine (JANSSEN 1962 ; GARDOCKI et YELNOSKY 1964). Chez la souris, l'index thérapeutique est excellent (775) comparé à celui de la morphine (31) mais ce rapport est beaucoup plus faible chez l'homme (LISTER 1966).

- ▲ Catatonie et Dépression respiratoire sont présentes mais moins intenses que dans le cas de l'Etorphine ; l'utilisation de l'association Fentanyl-Azapérone (tranquillisant dérivé des Butyrophénones) réduit la dépression respiratoire chez les grands Ongulés. Chez l'homme, le Fentanyl, responsable de graves apnées et d'un spasme de la glotte n'est plus utilisé.

▲ Comportement :

Chez les espèces de laboratoire, les réactions au Fentanyl ressemblent aux modifications évoquées à propos de l'Etorphine.

Chez les grands Ongulés et particulièrement dans les diverses espèces d'antilopes et de zèbres, le comportement, sous l'influence de l'association Fentanyl-Azapérone est tout à fait particulier et mérite description : L'animal reste généralement debout, s'il se couche, il reste en décubitus sternal, la tête portée normalement, laissant ainsi les voies respiratoires parfaitement libres et permettant l'éruclation chez les Ruminants ; on constate alors l'apparition du "feeding reflex" (PIENAAR 1966, 1968, 1972) ; l'animal broute sans s'arrêter la végétation qui l'entoure, avalant même les plantes normalement non appétées et il est recommandé d'éviter une consommation trop importante car cette allotriophagie peut entraîner de graves surcharges gastriques ; *. Ces animaux sont parfaitement indifférents à la présence humaine, se laissant conduire sans réagir et il semble même qu'ils recherchent l'homme car il n'est pas rare de les voir suivre le véhicule de brousse pendant plusieurs kilomètres, même lorsque l'antidote a été injecté. Cet état pharmacologique dans lequel les animaux ont perdu tout instinct de frayeur est extrêmement difficile à conceptualiser et il est certain que le terme "Immobilisation" ne rend pas du tout compte de cette tranquillisation totale, de cet état de somnambulisme dirigé.

* Remarquons, que BOST et Coll. (1968 et 1969) ont décrit des Modifications du comportement alimentaire chez le jeune agneau soumis à l'injection intracérébro-ventriculaire de Morphine et d'Apomorphine.

Chez les Primates, le Fentanyl a été utilisé seul ou associé au Dropéridol (MORTELMANS 1971) ; il permet une “minéralisation” de l’animal : celui-ci est immobile mais il ne dort pas, les réflexes de posture sont conservés ; chez 5 % des anthropoïdes, MORTELMANS cite la présence de symptômes extrapyramidaux.

◆ **Effets secondaires :**

Aucune modification cardiovasculaire importante n’a été signalée lors de l’utilisation du Fentanyl chez les grands Mammifères ; dans certains cas, le Fentanyl provoque une hypersalivation sans gravité.

ε) **Activité sur le S.N.C.**

Elle est très semblable à celle de l’Etorphine. Les relations structure-activité et d’autres éléments indiquent que le Fentanyl agit sur les mêmes récepteurs centraux.

η) **Indication ; contre indications.**

Le Fentanyl n’est généralement pas utilisé seul car il est alors responsable du phénomène de Straub-Hartmann chez les Ongulés.

◆ **Indications :**

- ▲ Chez l’Homme, le chien et les Primates, le Fentanyl a été utilisé dans diverses associations Neuroleptanalgésiques (Fentanyl + Dropéridol) permettant des actes chirurgicaux mineurs.
- ▲ Dans les espèces sauvages, il permet d’immobiliser les animaux dans de très bonnes conditions ; ceux-ci sont parfaitement maniables et conservent leurs réflexes de posture dans la plupart des cas ; dans ces conditions, les animaux sont très aisément transportés d’une région à l’autre et des interventions longues peuvent être réalisées.

Le Fentanyl a l’avantage de posséder une action rapide : les animaux sont immobilisés en 3 à 10 minutes, l’effet est maximal au bout de 15 minutes et s’éteint au bout d’une heure. Dans la plupart des cas, on l’associe à l’Azapérone.

◆ **Contre-indications :**

- ▲ Dans certaines ESPECES : chez les Carnivores sauvages, chez le zèbre.
- ▲ Chez les animaux présentant des troubles respiratoires ; dans les cas d’insuffisance hépatorénale et chez les sujets cachectiques.

θ) Conditions d'importation du Fentanyl.

Comme l'Etorphine, le Fentanyl est un stupéfiant puissant tombant sous le contrôle très sévère de l'Office Mondial de la Santé à Genève ; ceci explique que toute circulation de ce dérivé soit soumise à des mesures administratives précises ; ainsi, pour toute sortie du territoire Belge, où il est synthétisé, un certain nombre de conditions sont requises :

- 1 - Il est nécessaire d'adresser au Ministère de la Santé publique du pays de l'intéressé une demande d'importation indiquant la quantité de Fentanyl désirée ;
- 2 - La licence d'importation obtenue doit être envoyée en double exemplaire à la JANSSEN Pharmaceutica qui obtient des Autorités Belges une demande d'exportation vers le pays du demandeur.
- 3 - L'expédition du Fentanyl doit être accompagnée de la licence d'exportation de la firme Belge et elle ne peut avoir lieu qu'à travers des postes de douane habilités.

Cette procédure, identique à celle de l'Etorphine, est toujours longue et si le demandeur n'est pas vétérinaire, pharmacien ou médecin, l'importation est quasi impossible.

1) Avenir du Fentanyl.

La commercialisation du Fentanyl a été récemment abandonnée pour des raisons économiques : la JANSSEN PHARMACEUTICA est une industrie pharmaceutique travaillant en grande série, excluant un travail artisanal tel que l'utilisation de balances de haute précision et d'un équipement très particulier. Il est en outre impossible de fabriquer du produit "sur mesure" pour la capture de Mammifères sauvages, tenant compte du nombre des espèces et de la sensibilité particulière des animaux.

Une solution doit intervenir et il est possible que le Fentanyl soit définitivement retiré du commerce ; ajoutons que sa classification parmi les Narcotiques ne facilité pas la commercialisation.

Notons enfin que le Fentanyl est également commercialisé par les Laboratoires ETHNOR en Afrique du Sud (P.O. Box 1934, Johannesburg. République Sud-Africaine) sous licence JANSSEN.

e) Comparaison ETORPHINE (M.99) et FENTANYL.

Le Fentanyl est environ 10 fois moins puissant que l'Etorphine, cependant du fait de sa grande solubilité dans l'eau et le D.M.S.O., des solutions concentrées peuvent être réalisées (40 ou 100 mg/ml) qui évitent d'utiliser un volume important alourdissant la seringue.

Les solutions de Fentanyl semblent mieux supporter la chaleur forte que l'Etorphine et leur manipulation est moins dangereuse (mise à part les solutions dans le D.M.S.O.). Relativement

à l'Etorphine, le Fentanyl est moins coûteux (rapport de 1 à 2) et cet aspect est loin d'être négligeable.

Chez certaines espèces particulièrement les Antilopes, le Fentanyl s'avère préférable (Gnous, Damalisque) ; lorsque des captures rapides sont nécessaires, l'Etorphine est plus indiquée et il faut choisir l'un ou l'autre de ces 2 dérivés en fonction du type d'animal et du genre d'intervention que l'on désire effectuer.

II - ANTAGONISTES des ANALGESIQUES UTILISES POUR la REMOBILISATION

La structure de ces antagonistes est extrêmement proche de celle des Analgésiques Narcotiques : leur propriétés pharmacologiques sont pourtant différentes et si la plupart d'entre eux ont une activité analgésique, ils ne sont pas responsables de phénomène d'accoutumance. Nous étudierons ici les dérivés utilisés dans les espèces sauvages : la Nalorphine, la Cyprénorphine (M-285) et la Diprénorphine (M-50-50).

a - PROPRIETES PHYSIQUES :

La Nalorphine et la Cyprénorphine (ou M-285) sont commercialisées sous forme de poudre : le M-285 est présenté en sachets de 50 mg (pour 20 mg d'Etorphine) et de 100 mg (pour 50 mg d'Etorphine) cette poudre doit être dissoute dans une solution acidulée spéciale (pH 4) permettant une dissolution rapide et une conservation longue (au frais, environ 1 an). Les solutions d'Etorphine peuvent être mises à l'autoclave qui réduit l'activité de 5 % en 30 minutes ; si la solution devient trouble, une contamination bactérienne est à craindre et elle ne doit pas être utilisée.

La Nalorphine est très instable en solution et il est recommandé de ne préparer que les doses strictement nécessaires au fur et à mesure des besoins.

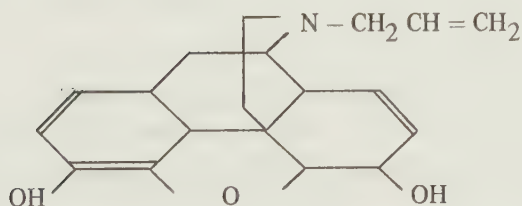
b - ETUDE CHIMIQUE :

α) Nalorphine :

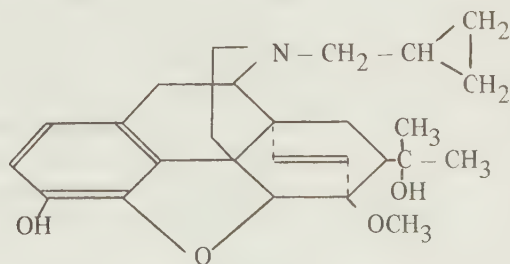
Elle est extrêmement proche de la Morphine : le radical Méthyl N - substitué de la Morphine est remplacé par un radical allyl.

β) Dérivés de la Série M : M-285 et M-50-50 :

La Cyprénorphine et la Diprénorphine sont des dérivés très voisins de l'Etorphine (M-99) ; elles ont été synthétisées au cours des recherches de BENTLEY et Coll.



Nalorphine ("LETHIDRONE")



M-50-50 : Diprénorphine

c - PHARMACOLOGIE :

α) Analgésie :

La Nalorphine possède une activité analgésique proche de celle de la Morphine. La Cyprénorphine (M-285) n'a pas d'activité analgésique chez le rat et le chien, mais le test de HENDERSHOT et FARSAITH (1959) en détecte une chez la souris (BENTLEY, 1965).

β) Activité psychomimétique :

La Nalorphine et le M-285 ont des effets psychomimétiques et psychodysléptiques lorsqu'ils sont utilisés à forte dose ; l'effet du M-285 est plus marqué et plus durable (LISTER, 1966).

γ) Dépression respiratoire :

La Nalorphine et la Cyprénorphine entraînent un ralentissement respiratoire chez le chien anesthésié ; la Diprénorphine (M-50-50) semble moins dépressive que son très proche voisin, le M-285.

δ) Autres effets :

Ces antagonistes ralentissent le transit intestinal ; ils ont des effets antitussifs. A faible dose, ils ont une action anti-diurétique mais la diurèse est accrue si la dose utilisée est importante (constaté chez le rat).

ε) Activité antagoniste des analgésiques :

C'est essentiellement cette caractéristique qui nous intéresse ici.

La Nalorphine fut la première utilisée ; la Cyprénorphine (M-285) testée chez le rat se montre 35 fois plus antagoniste ; en outre, les effets du M-285 sont beaucoup plus durables (environ 2 à 3 fois chez le rat). La Diprénorphine (M-50-50 ou "REVIVON") et encore en expérimentation, elle semble une fois et demie plus active que le M-285 chez les Mammifères sauvages (KEEP, 1971).

Après l'injection de l'un de ces 3 antagonistes, l'animal sort très rapidement de la narcose morphinique, la dépression respiratoire disparaît suivie d'une hyperventilation réflexe ; les modifications cardiovasculaires s'estompent.

Chez les animaux sauvages immobilisés par le Fentanyl ou l'Etorphine (M-99) l'injection intraveineuse de l'antagoniste permet une remobilisation presque immédiate : la réponse est obtenue généralement dans la minute qui suit l'injection, des remobilisations plus rapides ayant été signalées (15 secondes).

- ♦ Dans la plupart des espèces d'Ongulés, le relever est extrêmement franc : l'animal semble "reprendre ses esprits" sitôt l'injection terminée, le faciès est plus expressif, il regarde alentour puis se lève d'un bond et s'éloigne en trotant (zèbre, antilopes, buffle).
- ♦ Chez l'éléphant, il faut environ 4 minutes pour que l'animal soit debout ; le pre-

mier signe du réveil est constitué par des mouvements des oreilles et la reprise d'une respiration normale.

- ◆ Le Rhinocéros noir (*Diceros bicornis*) réagit extrêmement rapidement et retrouve tout de suite son agressivité.
- ◆ Le Rhinocéros blanc présente un réveil plus lent et plus flegmatique ; dans la plupart des cas, les animaux peuvent être encore approchés après remobilisation.

d - MODE D'ACTION DES ANTAGONISTES :

Nous avons déjà tenté d'expliquer ce mécanisme d'antagonisme compétitif ; il a l'avantage d'être extrêmement spécifique des dérivés utilisés. Rappelons que 2 étapes sont essentielles.

- ◆ déplacement de la Molécule d'analgésique du site récepteur de Beckett.
- ◆ fixation de la molécule d'antagoniste sur le site récepteur et N-Déalkylation lente.

e - POSOLOGIE ET INDICATIONS DES ANTAGONISTES :

Généralement la quantité d'antagoniste nécessaire ne dépend pas de la dose d'Analgésique utilisée mais du poids de l'animal, ceci est particulièrement net dans le cas de la Nalorphine dont il faut utiliser des doses massives pour remobiliser les très grands Ongulés (parfois plus de 1 gramme). Dans le cas de la Cyprénorphine, il faut en moyenne injecter une quantité égale à 2,5 fois la dose d'Etorphine utilisée.

Il n'existe aucune contre-indication à l'utilisation de ces Antagonistes.

Les indications qui nous intéressent ici ont trait à la Neuroleptanalgésie réversible utilisée pour la capture d'animaux sauvages et la chirurgie des animaux domestiques :

- ◆ Une remobilisation complète et rapide est obtenue en injectant la dose totale d'antagoniste.
- ◆ L'injection partielle de la dose antagoniste permet le relever et un maniement plus facile des animaux ; la totalité de la dose est administrée en I.M. lorsque l'intervention (mise en cage, transport, etc ...) est terminée.
- ◆ Dans les cas de surdosages et chez les animaux débilités et malades, l'utilisation immédiate de l'antagoniste en IV évite la faillite respiratoire.

f - COMPARAISON DES ANTAGONISTES UTILISES POUR LA REMOBILISATION :

- α) La Nalorphine doit être utilisée à fortes doses ; elle s'avère instable en solution et son prix de revient est élevé. Cependant, elle est préférable dans certaines espèces

(Rhinocéros blancs) réagissant mal à l'injection de Cyprénorphine (M-285).

- ς) **La Cyprénorphine** (M-285) est 35 fois plus puissante que la Nalorphine ; les solutions sont stables et il s'agit d'un antagoniste plus spécifique des analgésiques du type Etorphine (lorsque l'on utilise le Fentanyl, le M-285 est actif mais il faut lui préférer la Nalorphine).
- γ) **La Diprénorphine** (M-50-50), dérivé très proche du M-285, elle est une fois et demie plus puissante que celui-ci. Chez les espèces sauvages, elle est utilisable (KEEP 1971) ; elle constitue l'antagoniste "REVIVON" commercialisé avec le mélange Etorphine + Méthotriméprazine ou "IMMOBILON"* utilisé dans les espèces domestiques pour produire une Neuroleptanalgie réversible (voir quatrième partie).

g - CONDITIONS D'IMPORTATION (France et Outre-mer) :

La Cyprénorphine (M-285) est fournie gratuitement à tout utilisateur d'Etorphine (M-99) il ne s'agit pas d'un Narcotique mais elle est classée par mi les substances dangereuses.

La Diprénorphine (M-50-50) est soumise aux conditions d'importation évoquées à propos du couple "IMMOBILON"—"REVIVON" ; pour les espèces sauvages et dans un but expérimental, une demande particulière peut être faite à la firme Reckitt and Colman en République Sud-Africaine.

* Présentation Small animal.

III - MEDICATIONS ADJUVANTES DE L'ASSOCIATION ANALGESIQUES NARCOTIQUE TRANQUILLISANT :

1 - SCOPOLAMINE OU HYOSCINE :

La Scopolamine est un puissant vagolytique agissant sur le SNC ou elle exerce des effets déprimeurs ; en outre elle potentialise l'effet des tranquillisants et des analgésiques auxquels elle est associée. Certains auteurs signalent le fait que la Scopolamine a tendance à s'opposer aux effets dépressifs sur la respiration que possèdent les analgésiques utilisés dans les associations. Elle est utilisée sous forme de bromhydrate en solutions allant jusqu'à 100 mg/ml.

a) INDICATIONS DE LA SCOPOLAMINE :

Ce puissant parasympholytique aveugle les animaux en provoquant une paralysie des muscles ciliaires et une mydriase totale. L'addition de Scopolamine est essentielle lorsque l'on veut capturer des espèces telles que la girafe (PIE-NAAR, 1968) le Rhinocéros noir (KEEP, 1971) ; la mise en cage de ces animaux s'avère alors très facile. De même, lorsque l'on travaille en brousse dense, la Scopolamine permet d'éviter de longues et pénibles recherches, l'animal aveuglé ayant tendance à rester sur place.

b) CONTRE-INDICATIONS :

♦ Selon les ESPECES :

Elles s'avère inutile dans la capture du CobDefassa et du Puku (HANKS, 1967 1968) ; chez certaines espèces d'antilopes, elle est responsable d'accidents fatals (PIENAAR, 1972) ; chez l'éléphant, elle est relativement toxique (HART-HOORN, 1972).

♦ Selon le type d'intervention à réaliser :

Si une Immobilisation rapide est nécessaire, l'utilisation de la scopolamine est inutile, voire dangereuse : l'animal aveuglé constitue une proie facile ; aussi lors d'enquêtes épidémiologiques, campagnes de marquage et autres interventions de courte durée, la Scopolamine ne sera pas utilisée. En cas d'utilisation les effets oculaires de cet alcaloïde peuvent être éliminés en instillant un collyre à l'ésérine à 0,5 % (ou Pilocarpine à 1-2 %) avant la remobilisation (PIE-NAAR, 1972).

2 - *PROMETHAZINE* = "*PHENERGAN*".

Cet adjuvant a été introduit tout récemment dans les Associations analgésique-Tranquillisant (PIENAAR, 1972). La Prométhazine est bien connue pour ses propriétés antihistaminiques ; elle potentialise l'effet sédatif des tranquillisants auxquels elle est souvent associée en préanesthésie chez le cheval et les bovins.

Pour l'Immobilisation des Mammifères sauvages, la prométhazine s'avère très utile :

- ◆ la sédation obtenue à l'aide de l'association analgésique-tranquillisant-Promethazine est excellente ; cet effet est mis à profit pour la capture d'espèces très agressives : Oryx, Hippotrague, Nyala.
- ◆ l'addition de Prométhazine réduit le temps d'induction de moitié, permettant l'Immobilisation des Ongulés en 3 à 5 minutes, ce qui est extrêmement appréciable en brousse dense.
- ◆ Chez les animaux épuisés après une longue poursuite, on a constaté que l'association Fentanyl-Azapérone est responsable d'un état de suboedème du poumon ; l'addition de Prométhazine à cette association réduit considérablement la sécrétion salivaire et l'accumulation de fluides pulmonaires.

La Prométhazine peut être ajoutée au Fentanyl et à l'Etorphine en association avec les tranquillisants utilisés d'habitude (Phénothiazines, Butyrophénones, "Rompun"). Les doses nécessaires dépendent du poids de l'animal : de 100 mg chez l'Elan du Cap à 25 mg chez la gazelle Dorcas.

3 - *DIMETHYLSULFOXYDE (D.M.S.O.)* et *HYALURONIDASE* :

Ces deux composés accélérant la diffusion au sein des tissus ; les solutions de Fentanyl et d'Etorphine dans le D.M.S.O. sont extrêmement utiles : leur concentration est élevée et l'absorption est rapide ; elles doivent être manipulées avec précautions.

Lorsque la Hyaluronidase et le D.M.S.O. sont utilisés, il est recommandé de réduire les dosages de 10 à 20 % (PIENAAR, 1972).

IV - PRINCIPALES ASSOCIATIONS :

A - ETUDE PHARMACOLOGIQUE :

1 - EXEMPLE D'ASSOCIATION : FENTANYL + AZAPERONE :

L'association des propriétés neuroleptiques de l'AZAPERONE aux effets analgésiques majeurs du Fentanyl permet d'instaurer un état de NEUROLEPTANALGESIE à la faveur duquel les animaux sont immobilisés. Le tableau suivant schématise les effets de ces deux composés chez les Ongulés :

Les propriétés pharmacologiques de l'AZAPERONE mettent en évidence son utilité pour l'immobilisation des espèces sauvages :

- effets marqués sur le S.N.C. :
 - sédation psychomotrice
 - maintien des réflexes de posture
 - induction très rapide
 - brièveté de l'effet
 - augmente la sensibilité du centre respiratoire à CO_2 .
- Effets CARDIOVASCULAIRES :
 - pas de dépression cardiaque
 - puissant agent anti-choc
- Marge de SECURITE très importante

Le FENTANYL possède certaines propriétés indispensables pour être associé à un Neuroleptique tel que l'Azapérone :

- au niveau du S.N.C. :
 - sédation psychomotrice
 - activité analgésique très forte
 - rapidité de l'induction
 - brièveté de l'effet
 - dépression respiratoire mineure aux doses moyennes.
- Effets CARDIOVASCULAIRES presque nuls.
- pas d'effets secondaires indésirables notamment absence de vomissements et de constipation.
- Marge de SECURITE importante et existence d'un antagoniste compétitif : la NALORPHINE.

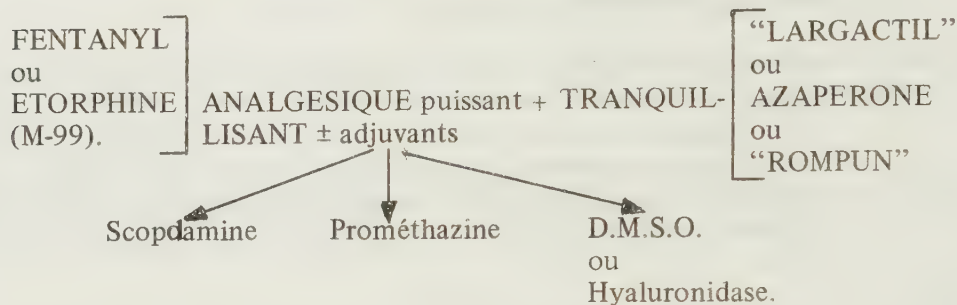


Une telle association présente des caractéristiques extrêmement appréciables pour la contention chimique des Ongulés sauvages :

Induction rapide – absence de toxicité majeure
antidote spécifique

Ce type d'association est aujourd'hui utilisé couramment pour l'Immobilisation des espèces sauvages ; les mêmes remarques pourraient être faites au sujet des associations à base d'Etorphine.

Ainsi la plupart des associations Neuroleptanalgésiques utilisées chez les Ongulés sauvages peuvent se schématiser comme suit :



2 - LA NEUROLEPTANALGESIE : DEFINITION :

La neuroleptanalgésie est un état de dépression du système nerveux central accompagnée d'analgésie sans perte totale de conscience ni narcose ; cet état, obtenu sans utiliser les Barbituriques et les agents volatils classiques, s'oppose à la Neuroleptanesthésie. Certains auteurs qualifient aussi cet état d' "Anesthésie vigile".

B - ETUDE DES ASSOCIATIONS UTILISEES POUR L'IMMOBILISATION :

1 - ASSOCIATION A BASE DE DERIVES DES CYCLOHEXYLAMINES : SERNYLAN- KETAMINE- etc ...

Ces associations n'entraînent pas l'apparition d'un état de Neuroleptanalgésie au sens strict ; nous les avons classées dans cette rubrique pour clarifier notre exposé.

▲ SERNYLAN :

Ces associations ne doivent plus être utilisées pour l'Immobilisation des Ongulés car elles sont toxiques et beaucoup moins avantageuses que les associations à base d'Etorphine ou de Fentanyl.

Chez les Carnivores sauvages, les associations suivantes peuvent être utilisées :

- △ Sernylan + Chlorpromazine + Scopolamine (HARTHOORN, 1963),
- △ Sernylan + Chlopromazine (YOUNG, 1966 et SEAL et Coll. 1970),
- △ Sernylan + Acétylpromazine
- △ Sernylan + Azapérone.

Il est toujours indiqué d'associer un tranquillisant au Sernylan, la myorelaxation est accrue et la marge de sécurité pour l'animal et pour l'opérateur est améliorée.

La dose de Sernylan varie selon les espèces de 1 à 5 mg/kg (voir HEUSCHELE, 1961a ; SEAL et Coll., 1970 ; BECK, 1971 ; EBEDES 1970 et 1972).

▲ *TILETAMINE* :

Il est encore trop tôt pour juger de l'intérêt de l'association Tilétamine + tranquillisant = C.I.-744 des laboratoires PARKE-DAVIS.

Cependant, d'après BECK (1971) :

- △ les résultats obtenus chez les carnivores sauvages sont plus satisfaisants qu'avec le SERNYLAN.
- △ Cette association est utilisable chez les Ongulés (mis à part les Equidés) sauvages.

2 - ASSOCIATIONS A BASE DE MORPHINE OU "THEMALON" :

Elles ne sont plus utilisées aujourd'hui ; pour mémoire, nous citerons les associations suivantes :

- ▲ Morphine + Scopolamine (HARTHOORN, 1961, 1962).
- ▲ Thémalon + Sernylan (HARTHOORN, 1961).
- ▲ Thémalon + Sernylan + Scopolamine ; en 1962, cette association constitue un progrès considérable ; elle permet la capture de plusieurs espèces d'Ongulés sauvages : Gnou bleu, rhinocéros noir, rhinocéros blanc (HARTHOORN, 1961 et 1962).

Les animaux étaient aisément manipulables : la mise en cage est facilitée par la rétention des réflexes de posture. La marge de sécurité était supérieure à 5, malheureusement cette association se montra toxique chez les Ruminants (HARTHOORN, 1963).

- ▲ Morphine + Sernylan + Scopolamine.
Les remarques précédentes s'appliquent à cette association ; en outre, le volume de la solution immobilisante chez les grands Ongulés (20 ml) alourdit considérablement la seringue.
- ▲ Morphine (ou "Thémalon") ± Chlorpromazine ± Scopolamine :
Cette association fut utilisée au cours de l'opération Kariba (voir application de l'Immobilisation) chez le buffle et le rhinocéros (CONDY, 1964) ; elle semblait bien adaptée à la capture des espèces de Ruminants sauvages.

3 - ASSOCIATIONS A BASE DE FENTANYL :

- ▲ FENTANYL + AZAPERONE : cette association est extrêmement satisfaisante dans la plupart des espèces d'Ongulés : Eléphant, Antilopes, Buffle, Rhinocéros, Phacochère, Girafe, Hippopotame, Koudou, etc ... (PIENAAR, 1968, 1969 et 1972) Il est recom-

mandé de réserver cette association aux transports d'animaux ou aux interventions longues car l'Azapérone entraîne une sédation prolongée et cet effet ne disparaît pas après injection de l'antidote.

- ▲ FENTANYL + FLUANISONE : A recommander surtout dans l'Immobilisation des Antilopes agressives (Oryx : EBEDES 1971, PIENAAR 1972).

Remarquons que le FENTANYL, l'AZAPERONE et la FLUANISONE sont commercialisés par le même laboratoire, facilitant ainsi l'approvisionnement.

- ▲ FENTANYL + Tranquillisant Phénothiazinique ("LARGACTIL", "SIQUIL" ou Trifluoromazine).

Ces associations sont possibles et permettent la capture des Ongulés sauvages dans de bonnes conditions ; leur utilisation est déconseillée si la température extérieure est élevée et il est recommandé de surveiller l'apparition de déséquilibres de la thermorégulation particulièrement chez les animaux à robe sombre (Buffle, Gnou, etc ...).

- ▲ FENTANYL + "ROMPUN" (Xylazine) : Réserver cette association aux espèces agressives ou hautement excitables : Oryx, Koudou, Nyala, Cob Defassa.
- ▲ FENTANYL + METHOXYMOL : cette association a été utilisée chez les grands Félin de zoo (lion, tigre, MORTELMANS, 1971) ; son action est très prolongée.

La plupart des Ongulés immobilisés à l'aide d'une association à base de Fentanyl conservent leurs réflexes de posture et une faible activité locomotive ; ils se montrent d'une grande docilité et l'on peut facilement les mettre en cage.

Sauf dans le cas de l'association Fentanyl + Méthoxymol, les adjuvants tels que la Scopolamine et la Prométhazine peuvent être utilisés (selon le type d'intervention à réaliser).

Rappelons qu'il ne faut pas utiliser le Fentanyl chez le zèbre.

Dans ces associations, l'antidote de choix est la Nalorphine : en moyenne, on utilise 25 à 50 mg de Nalorphine pour 10 mg de Fentanyl ; dans le cas d'animaux très volumineux (Eléphant, rhinocéros, hippopotame) la dose de Nalorphine dépend plus du poids du sujet que de la quantité de Fentanyl utilisée.

Il est possible d'utiliser la Cyprénorphine (M-285) comme antidote du Fentanyl ; il faut alors injecter 2,5 à 3 mg de Cyprénorphine pour 10 mg de Fentanyl (chaque fois que cela sera possible, préférer la Nalorphine à la Cyprénorphine).

4 - ASSOCIATIONS A BASE D'ETORPHINE (M-99) :

- ▲ ETORPHINE + SERNYLAN : cette association a été utilisée chez le rhinocéros (KING, 1965) ; elle n'est plus à recommander.

- ▲ ETORPHINE + PHENOTHIAZINE : il faut définitivement préférer l'Acétylpromazine ("LARGACTIL") à la chlorpromazine ; le "SIQUIL" ou Triflupromazine est également utilisable (PIENAAR, 1968).

Du fait de l'utilisation d'une Phénothiazine, il faut toujours veiller à ne pas immobiliser les animaux à robe sombre à l'aide de cette association ; il existe aussi d'importants déséquilibres thermorégulateurs lorsqu'on l'utilise sous un climat excessif.

Néanmoins, ces associations sont excellentes pour la plupart des Ongulés sauvages et le choix du dérivé phénothiazinique sera fait en fonction de l'espèce concernée.

- ▲ ETORPHINE + AZAPERONE (DENNY, 1969) : c'est une association que nous recommanderons tout particulièrement chez les Ongulés ; les difficultés de thermorégulation et de syndromes extra-pyramidaux sont très rarement observées. L'introduction de l'Azapérone permet de transporter les animaux sur de longues distances et cette association n'est pas recommandée pour les immobilisations courtes (comme l'association Fentanyl + Azapérone).
- ▲ ETORPHINE + "ROMPUN" : les résultats obtenus avec cette association semblent extrêmement prometteurs (HARTHOORN et DENNY, 1970 ; PIENAAR, 1972) dans la plupart des espèces d'Ongulés ; elle a permis d'immobiliser de manière très satisfaisante des espèces comme l'Oryx, l'Elan du Cap, l'Antilope Rouanne, le Nyala, le Cob Defassa, le Buffle. La Xylazine ("ROMPUN") est alors utilisée sous forme lyophilisée, permettant de réaliser une solution à 10 % ou 5 % . Il nous a semblé que la sédation due à la Xylazine persistait un peu longtemps à la suite de l'injection de l'antidote (observation personnelle chez le Cob Defassa et le Buffle).

Les associations à base d'Etorphine (M-99) permettent l'Immobilisation de la plupart des Ongulés sauvages africains dans des conditions excellentes ; les animaux sont généralement en décubitus latéral ou sternal et il faut veiller à placer la tête de l'animal de telle manière que la respiration et l'éruclation puissent avoir lieu sans peine.

Il est possible d'ajouter de la Scopolamine ou (et) de la Prométhazine aux associations à base d'Etorphine.

Lorsque l'on utilise l'Etorphine en association, les antidotes utilisables sont :

- △ La NALORPHINE : à la dose de 25 à 50 mg pour 1 mg d'Etorphine.
- △ L'antagoniste spécifique, la CYPRENORPHINE (M-285) : 2,5 à 3 mg pour 1 mg d'Etorphine.
- △ La DIPRENORPHINE (M-50-50, principe actif du "REVIVON") plus active que la précédente ; elle n'a été utilisée qu'à titre expérimentale (KEEP).

La Cyprénorphine, antagoniste spécifique de l'Etorphine, devra toujours être préférée lorsque l'on utilise cette dernière.

5 - REMARQUES :

- ▲ Lorsque l'on utilise des associations à base de SERNYLAN, de FENTANYL ou d'ETORPHINE, la viande des animaux ne doit pas être consommée par l'homme.
- ▲ Le volume moyen de ces associations est de 1 à 3 ml et il est recommandé de réaliser des solutions d'Etorphine à la concentration de 4-5 mg/ml que l'on manipulera avec précautions ; le dosage sera effectué à l'aide d'une seringue à insuline.
- ▲ Il arrive qu'une seringue contenant le mélange Etorphine (ou Fentanyl) et tranquillisant n'ait pas été utilisée après préparation de la solution ; il est alors conseillé de ne pas la conserver à la température extérieure et si la solution a été gardée au frais, il faudra compter avec une légère perte d'activité. Ceci nous amène à conseiller de réaliser le mélange des solutions de manière extemporanée ; ceci n'étant pas toujours réalisable en brousse, il faudra éviter d'en préparer à l'avance de trop grandes quantités.
- ▲ L'antidote est généralement injecté par la voie intraveineuse ; si l'animal doit être mis en cage, il est possible d'injecter une partie de la dose antidote en IV qui permettra à l'animal de se mouvoir ; lorsque celui-ci est enfermé, on finit d'injecter la quantité nécessaire de l'antidote par la voie intra-musculaire.

★ ◆ ★

TROISIEME PARTIE

IMMOBILISATION

DE

QUELQUES ESPECES SAUVAGES

☆☆☆



PLAN DE LA TROISIEME PARTIE

CHAPITRE I — Immobilisation des Ongulés Africains.

I - Ongulés de très grande taille.

A . Eléphant (*Loxodonta africana*)

B . Rhinocéros.

1) *Rhinocéros blanc (Cerathoterium simum simum)*

2) *Rhinocéros noir (Diceros bicornis)*

C . Hippopotame (*Hippopotamus amphibius*)

D . Girafe (*Girafa camelopardalis*)

II - Autres Ongulés.

A . Buffle (*Syncerus caffer*)

B . Zèbre (*Equus burchelli*).

C . Antilopes.

1) *Espèces ne présentant pas de sensibilité particulière.*

2) *Espèces sensibles et nerveuses.*

3) *Espèces agressives.*

4) *Cas particuliers.*

CHAPITRE II — Carnivores Sauvages et Primates.

CHAPITRE III — Principaux accidents et leur traitement.

I - Incidents d'Immobilisation par Neuroleptanalgésie.

II - Incidents lors de la Remobilisation.

- III- Surveillance des animaux capturés à l'aide d'agents chimiques.
- IV- Traitement des accidents survenant pendant et après la capture chimique.



CHAPITRE I

IMMOBILISATION DES ONGULES AFRICAINS

Il ne nous est pas possible de faire ici une revue complète des espèces sauvages de Mammifères qui ont été immobilisés par Neuroleptanalgésie ; nous avons choisi quelques espèces caractéristiques.

I - ONGULES de TRES GRANDE TAILLE

A - ELEPHANT. (Loxodonta africana) :

Il s'agit d'un animal de brousse dense ; l'approche des mâles solitaires est relativement facile, il n'en est pas de même pour les animaux jeunes au sein des troupeaux ; les animaux assistent le sujet immobilisé jusqu'à son "réveil".

D'après HARTHOORN (1972) le lieu d'injection idéal est représenté par l'épaule ; on peut également viser la cuisse ; la partie supérieure du tronc n'est pas recommandée car elle est très riche en fascia fibreux qui ralentissent considérablement l'absorption.

Le matériel recommandé est le dispositif Cap-Chur à poudre ou l'arbalète (moins pratique à manier en brousse dense) ; les seringues utilisées doivent avoir un volume de 3 à 5 ml et on utilisera des aiguilles pourvues d'une barbe au tiers inférieur (6 à 8 cm de longueur, 3 mm de diamètre extérieur).

L'utilisation du Sernylan (HARTHOORN, 1963) et du "Flaxédil" doit être évitée ; deux associations sont satisfaisantes :

♦ *Association Etorphine (M-99) - Tranquillisant :*

C'est la plus couramment utilisée en brousse ; il est nécessaire d'utiliser une solution d'Etorphine concentrée (5 mg/ml) et de l'Acétylpromazine à 20 mg/ml ("VE-TRANQUIL" Grands Animaux).

Jeunes animaux (700 kgs)	: Etorphine 1 mg	+	Acétylpromazine 7 mg.
de 3 à 5 tonnes	: Etorphine 5 à 6 mg	+	Acétylpromazine 50 à 60 mg.
de 5 à 6 tonnes	: Etorphine 7 à 8 mg	+	Acétylpromazine 50 à 60 mg.

L'acétylpromazine peut être remplacée par la Fluanisone qui semble plus active ; l'utilisation de la Scopolamine est inutile et dangereuse chez l'éléphant (PIENAAR, 1968).

◆ *Association Fentanyl - Azapérone :*

Les doses recommandées par JANSSEN Pharmaceutica sont :

jusqu'à 750 kgs : Fentanyl 7,5 à 10 mg + Azapérone 50 mg.
au dessus de 5 tonnes : Fentanyl 120 mg + Azapérone 400 mg.

◆ *Antidotes :*

injection I.V. (Veines auriculaires ou face interne du membre postérieur) ou I.M. (chez l'animal debout).

▲ Nalorphine : il est nécessaire d'injecter une forte dose de Nalorphine chez l'éléphant et elle semble peu active dans cette espèce (HARTHOORN, 1972).
Dose nécessaire : de 250 mg à 1,5 g.

▲ Cyrénorphine (M-285) : injection I.V. de 12 à 20 mg (2 fois et demie la dose d'Etorphine utilisée) ;

Les animaux se relèvent généralement en 2 à 6 minutes (PIENAAR et Coll. 1966) mais si la température extérieure est élevée, ce délai peut être augmenté.

◆ *Précautions particulières :*

On évitera les Immobilisations aux heures les plus chaudes de la journée : un éléphant immobilisé ne sera jamais laissé en décubitus sternal plus de 15 minutes, (HARTHOORN, 1972) du fait de l'énorme pression des viscères abdominaux sur la cage thoracique ; passé ce délai, il est nécessaire de mettre l'animal en décubitus latéral.

B - RHINOCEROS :

Ce sont des animaux dont l'Immobilisation est parfois délicate, particulièrement pour le Rhinocéros noir.

1) RHINOCEROS BLANC (*Squarred Lipped*) = *Cerathoterium simum simum*.

C'est essentiellement à cette espèce que l'on doit le développement des techniques de capture chimique des animaux sauvages.



Photo 3

Quinze minutes après l'injection
(6 mg M.99 + 60 mg Acétylpromazine)
L'animal devient ataxique et peut être approché.
(Ces photos ont été extraites d'un film super-8 mm).

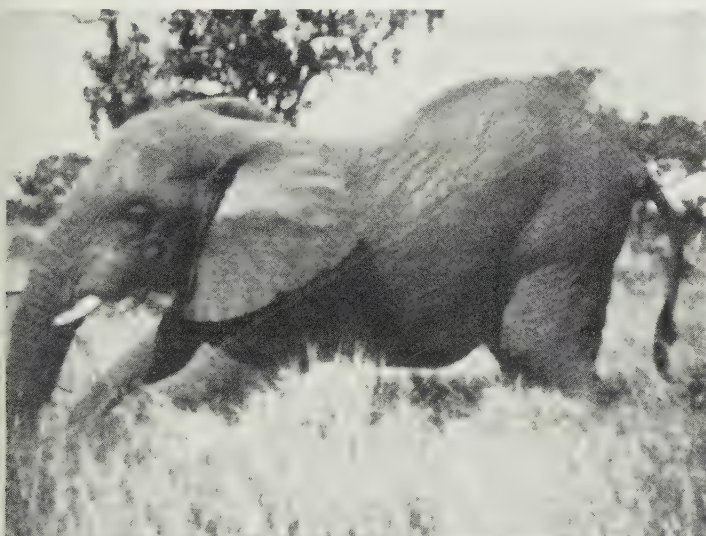


Photo 4

Vingt minutes après l'injection : l'animal se couche en décubitus sternal.



Photo 5

L'Eléphant est placé en décubitus latéral à l'aide d'une corde attachée sur une défense reliée à la Land-Rover.



Photo 6 : Intervention terminée ; l'antagoniste (M-285) est injecté dans une veine auriculaire.



Photo 7 : Le relever de l'animal est particulièrement spectaculaire. (4 minutes après l'injection de M-285).



Photo 8 : Rhinocéros blanc adulte immobilisé avec l'association Fentanyl 50 mg + Azapérone 200 mg + Scopolamine 100 mg. L'animal conserve ses réflexes de posture et reste entravé entre 2 troncs d'arbre.



Photo 9 : Cinq minutes après l'injection de la demie-dose antagoniste (200 mg Nalorphine I.V.), L'animal peut se déplacer ; il est alors conduit dans une cage et ne présente aucune agressivité. Une fois enfermé, on lui injectera à nouveau 200 mg de Nalorphine (I.M.).

C - HIPPOPOTAME (*Hippopotamus amphibius*) :

2 types de composés ont été utilisés :

- ◆ l'Etorphine (M-99) seule : 4 à 5 mg pour un adulte sur la terre ferme (risque de noyade si l'animal se trouve dans l'eau).
- ◆ le Sernylan : il a été utilisé seul à la dose de 0,5 mg/kg (PIENAAR, 1966) ; on l'a aussi associé : Sernylan 0,27 mg/kg + Acétylpromazine (0,5 à 1 mg/kg) ou Trifluopromazine.

Les animaux immobilisés par le Sernylan seul ou en association continuent de nager lorsqu'ils se trouvent dans l'eau.

En fait, il n'existe actuellement aucune substance permettant de capturer cette espèce de manière satisfaisante et il faut toujours approcher les animaux avec prudence car leurs réactions sont difficiles à prévoir et d'une extrême rapidité.

D - GIRAFE (*Giraffa Camelopardalis*) :

Utiliser des aiguilles de 4 cm de longueur et munies d'une barbe ; il est conseillé de tirer dans les pectoraux, l'épaule ou la cuisse.

L'Immobilisation de la girafe est toujours délicate ; cet animal supporte très mal le décubitus : il tente de se relever et se blesse parfois gravement les antérieurs, en outre le rachis cervical est d'une extrême fragilité (fréquence des sub-luxations). Les régurgitations de matières alimentaires ne sont pas rares ; le décubitus entraîne des perturbations hémodynamiques. Pour toutes ces raisons, il faudra éviter d'administrer une forte dose et si l'animal va à terre, la tête sera maintenue haute et l'on injectera rapidement l'antagoniste.

Nous avons extrait des publications les doses suivantes :

- ◆ pour les animaux jeunes :
M-183* (Acétate d'Etorphine) 2 mg + Acétylpromazine 20 mg + Scopolamine 50 mg (PIENAAR).
Fentanyl 20 à 30 mg + Azapérone 200 mg + Scopolamine 50 mg (PIENAAR).
- ◆ pour les adultes :
Etorphine 2,5 mg + Acétylpromazine 10 mg (WILLIAMSON et WALLACH, 1968).

Les antidotes utilisables dans cette espèce sont la Nalorphine (200 mg chez l'adulte) et la Cyprénorphine (M-285).

Les animaux immobilisés en brousse, et qui ont conservé leurs réflexes de posture sont aisément conduits dans une cage à l'aide de cordes passées autour du cou et des membres.

* Ce dérivé n'est pas commercialisé mais on peut l'obtenir sur demande particulière et justifiée.

II - AUTRES ONGULES :

A - *BUFFLE (Syncerus Caffer) :*

On doit définitivement abandonner l'utilisation du Sernylan seul (CARTER) et ses associations Sernylan + Perphénazine + atropine (PIENAAR) ou Sernylan + "Thémalon" + Scopolamine (HARHOORN, 1963). Le "ROMPUN" utilisé seul entraîne une sédation mais l'immobilisation est médiocre (THAL).

L'intéressé devra choisir entre deux types d'associations :

♦ à base de *FENTANYL* :

- ▲ Pour un animal de 700 kgs : Fentanyl 50 à 60 mg + Azapérone 300 mg ; selon PIENAAR (1969) il s'agit d'une excellente association car les animaux conservent leurs réflexes de posture ; d'après THAL (1972) elle est plus choquante que l'association Etorphine - Azapérone.
- ▲ Il existe une variante également utilisable dans cette espèce ; pour un animal de 500 kgs : Fentanyl 40-60 mg + Fluanisone 50-60 mg (PIENAAR).

♦ associations à base d'*Etorphine (M-99) :*

L'Etorphine utilisée seule entraîne une excitation marquée chez le buffle ; au Parc Krüger, des résultats satisfaisants ont été obtenus avec l'association :

650 kgs : Etorphine 3-4 mg	)	
	)	+ Scopolamine 50-100 mg + Acétylpromazine 20 mg
600 à 950 kgs : Etorphine 4-6 mg	)	

L'utilisation du "ROMPUN" associé à l'Etorphine constitue un progrès important (YOUNG, 1972 – THAL, 1972) et pour un animal de 7 à 800 kgs l'association :

Etorphine 5 mg + Xylazine ("ROMPUN") 300 mg s'avère excellente bien que le relevé de l'animal se fasse parfois un peu attendre (15 à 20 minutes et ataxies prononcées).

Il est conseillé dans cette espèce d'utiliser une aiguille munie d'une barbe (aiguille NC3 Palmer Cap-Chur : 3,75 cm de long et 3 mm de diamètre extérieur). L'animal ne sera pas laissé trop longtemps en plein soleil, en particulier si l'association renferme des phénothiazines (déséquilibres thermorégulateurs) ; la tête sera maintenue haute pour éviter les régurgitations et permettre l'éruclation. On veillera à l'apparition d'une éventuelle météorisation dont le meilleur traitement est le sondage nasogastrique.

L'immobilisation du Buffle est dangereuse, il s'agit d'une espèce agressive qui a tendance à s'enfoncer dans un couvert dense sitôt l'injection réalisée.



Photo 10 : Le Buffle a reçu 5 mg d'Etorphine + 300 mg de "ROMPUN". Sitôt immobilisé, l'animal est approché et examiné.



Photo 11 : Marquage de l'animal à l'aide d'une boucle auriculaire métallique et prélèvement de sang.
Remarquer la position dans laquelle la tête de l'animal est maintenue : pas de risque de fausse déglutition, l'éruption et la respiration ont lieu sans difficultés.



Photo 12 : Zèbre adulte immobilisé à l'aide de l'association Etorphine (M.99) 2 mg + Azapérone 300 mg + Scopolamine 10 mg. En cas de profonde dépression respiratoire et de cyanose, un dispositif du genre de celui qui est représenté ici peut être utilisé en brousse : sonde nasale reliée à une bouteille d'oxygène.

B - ZEBRE (*Equus Buchelli*) :

Nous retiendrons essentiellement les associations à base d'Etorphine car le Fentanyl ne doit pas être utilisé dans cette espèce ; d'après PIENAAR (1966) l'association suivante est satisfaisante :

250-300 kgs : Etorphine 2 mg	)	(Azapérone 3 à 400 mg	)	
	)	(	)	
	)	+ (	ou	)
	)	(	)	+ Scopolamine
	)	(	)	10 mg
3 à 400 kgs : Etorphine 3-4 mg	)	(Acétylpromazine 20 mg	)	

EBEDES (1966) et DENNY (1969) ont aussi utilisé :

200 kgs : Etorphine 2 mg + Acétylpromazine 20 mg ± Scopolamine 20 mg.

Dans cette espèce, utiliser les aiguilles Palmer Cap-Chur NC2 (3 cm de longueur) et veiller aux réactions locales au point d'injection.

C - ANTILOPES :

Les associations Neuroleptanalgésiques à base de Fentanyl et d'Etorphine sont d'un emploi très commode dans ces espèces ; le problème principal est le choix du tranquillisant que l'on associe à l'Analgésique Narcotique :

- ♦ les phénothiazines : il faut garder à l'esprit la possibilité de déséquilibres thermorégulateurs quand on utilise ces dérivés.
- ♦ les butyrophénones : l'Azapérone en particulier, produit une excellente sédation chez les Antilopes : l'action de ce tranquillisant est relativement longue et après injection de l'analgésique auquel il est associé, les animaux présentent un état de sédation psychique très particulier pendant plusieurs heures (semblant rechercher la présence humaine). Il faudra donc réserver les associations renfermant de l'Azapérone aux opérations de transport d'animaux ; en outre, ce tranquillisant semble favoriser l'acclimatation des animaux récemment capturés.

PIENAAR recommande l'addition de Prométhazine à l'association Fentanyl-Azapérone qui a tendance à provoquer une salivation importante et une accumulation de mucosités bronchiques.

- ♦ la xylazine ou "ROMPUN" qui donne d'excellents résultats associée à l'Etorphine ou au Fentanyl.

Dans l'exposé qui va suivre, les doses indiquées sont utilisables chez des animaux ADULTES.

Nous empruntons à PIENAAR (1972) la distinction des catégories suivantes d'Antilopes :

1) *ESPECES SANS SENSIBILITE PARTICULIERE :*

- ▲ Association Etorphine ou Fentanyl + Azapérone ± Prométhazine.

On peut la recommander dans les espèces suivantes :

- Gnou bleu : Etorphine 2 mg (Fentanyl 20 mg) + Azapérone 50-100 mg ± Prométhazine 50 mg.
- Tsetsebe : Etorphine 1 à 1,5 mg ou Fentanyl 15-20 mg + Azapérone 75 mg ± Prométhazine 50 mg.
- Damalisque : Etorphine 1 à 1,5 mg ou Fentanyl 15-20 mg + Azapérone 25-50 mg ± Prométhazine 25 mg.

- ▲ Association Fentanyl + Azapérone ± Prométhazine.

Elle est recommandée chez le Gnou noir (*Connochaetes gnou*).
Fentanyl 15-20 mg + Azapérone 50-70 mg ± "Phénergan" 40 mg.

- ▲ Cas particulier du "Waterbuck" et du Cob Defassa :

Ne pas utiliser les phénothiazines (syndrome extrapyramidal) ni la scopolamine (toxique). Dans cette espèce difficile à immobiliser, PIENAAR (1972) recommande les associations suivantes :

Etorphine 3,5 mg + Azapérone 300 mg ± "Phénergan" 50 mg.
Etorphine 3,5 mg + "Rompun" 250-300 mg (1972) : excellente sédation.

2) *ESPECES SENSIBLES ET NERVEUSES :*

- ▲ Elan du Cap (*Taurotragus Oryx Oryx*) :

Etorphine 4-6,5 mg ou Fentanyl 50 à 70 mg + Azapérone 2 à 300 mg (± "Phénergan") ou "ROMPUN" 350 à 400 mg.

- ▲ Koudou (*Tragelaphus strepsiceros*) :

Etorphine 3-4 mg + Azapérone 300 mg + "Phénergan" 200-275 mg ou Rompun 300 mg (± Scopolamine 5 à 10 mg).

- ▲ Nyala (*Tragelaphus angasi*) : espèce extrêmement nerveuse :

Etorphine 1,5 mg ou Fentanyl 20 mg + "Rompun" 150 mg.

ou Etorphien 1,5 mg ou Fentanyl 20 mg + Azapérone 150 mg + "Phénergan" 100 à 125 mg.

3) *ESPECES AGRESSIVES :*

▲ Antilope rouanne (*Hippotragus equinus equinus*) :

Etorphine 4 mg + Azapérone 300 mg $\pm$ Fluanisone + Scopolamine 5 mg $\pm$ Phénergan 100 mg.

ou Etorphine 4 mg + "Rompun" 300 mg : bons résultats (PIENAAR — 1972).

▲ Antilope "sable" (*Hippotragus niger niger*) : cette espèce est particulièrement sensible aux déséquilibres thermorégulateurs.

Etorphine 3 mg + (Azapérone 300 mg + "Phénergan" 100 mg) ou "Rompun" 250 mg.

▲ Oryx (*Oryx gazella gazella*) :

Etorphine 4 mg + Trifluopromazine 50-60 mg + Scopolamine 20 mg. (EBÉDES, 1969) cette association donne de bons résultats mais il faut lui préférer :

Etorphine 3 à 4 mg + "Rompun" 300 mg (PIENAAR, 1972) qui est excellente.

D'autres auteurs ont utilisé :

Etorphine 3 à 4 mg + Azapérone 4-500 mg + "Phénergan" 100 mg.

4) *CAS PARTICULIERS :*

Il existe des espèces d'antilopes qui sont très sensibles à l'Etorphine ou au Fentanyl et pour lesquelles il faut préférer des moyens de capture mécanique ; il s'agit d'animaux de petite taille comme l'Impala, le Dik-Dik, le Sylvicapre, etc.

• • •

CHAPITRE II

CARNIVORES SAUVAGES ET PRIMATES :

I - CARNIVORES : FELIDES et CANIDES SAUVAGES.

A - *SERNYLAN :*

Le Sernylan fut utilisé dès 1963 (CAMPBELL et HARTHOORN) pour la capture du lion en liberté. Dans cette espèce, le Sernylan fut associé à la Scopolamine, aux Phénothiazines (Actéylpromazine et Trifluopromazine : EBEDES 1970) ; il permet l'immobilisation quand on l'utilise seul à la dose de 2 mg/kg.

Chez les autres Félinés sauvages : cheetah, léopard, on l'utilise seul (1 à 2 mg/kg) ou associé (EBEDES, 1970 et 1972).

Le Sernylan a été utilisé chez les Canidés sauvages, en particulier les Hyénidés (PIENAR, 1969) à la dose de 0,7 à 1 mg/kg qui donne des résultats satisfaisants ; dans ces espèces il est possible d'injecter le Sernylan dans la gueule de l'animal lorsqu'il s'apprête à mordre ; cette méthode (DELFS, 1968) serait d'utilisation pratique dans le cadre d'un zoo (environ 1 mg/kg par voie buccale chez le lycaon, la hyène et le chacal).

La récente publication de C. BECK (1971) relatant l'utilisation de la kétamine et de la Tilétamine chez les Carnivores sauvages permet d'espérer que l'on disposera bientôt d'un agent immobilisant non toxique et efficace chez ces animaux.

B - *ANALGESIQUES NARCOTIQUES :*

L'utilisation du Fentanyl et de l'Etorphine est à éviter chez tous les Félinés ; il serait intéressant de connaître les réactions des Canidés de zoo au couple "IMMOBILON" (Etorphine + Méthotriméprazine) "REVIVON" (Diprénorphine). En 1971, MORTELMANS signale l'utilisation de l'association Fentanyl - Dropéridol chez le renard et le chacal.

Les Ursidés réagissent bien à l'administration d'Etorphine (T. LARSEN, 1968, 1969)

et WALLACH (1970) l'associe dans cette espèce à l'Acétylpromazine et à la Scopolamine ; d'autres auteurs ont utilisé l'association Fentanyl-Fluanisone (MORTELMANS, 1971).

II - PRIMATES :

L'Immobilisation des Primates nécessiterait un ouvrage entier ; nous nous contenterons de signaler 3 dérivés qui ont été utilisés avec succès.

- ◆ Le SERNYLAN qui donne d'excellents résultats bien que les réveils soient tardifs ; la Kétamine est la Tilétamine semblent plus commodes à utiliser (BECK 1971).
- ◆ Le "THALAMONAL" association Neuroleptanalgésique à base de Fentanyl (MORTELMANS).
- ◆ Le couple "IMMOBILON"- "REVIVON" small animal a été utilisé récemment (CRITTAL et SMITH, 1972) sur une variété de Macaque (*Macaca ménoestrina*) et a permis d'obtenir une Immobilisation réversible très satisfaisante.

●●●

CHAPITRE III

PRINCIPAUX ACCIDENTS ET LEUR TRAITEMENT

L'utilisation des Analgésiques narcotiques Etorphine et Fentanyl pour l'Immobilisation des mammifères sauvages a considérablement augmenté la sécurité de l'opération ; les complications possibles sont plus nombreuses que lorsque l'on utilisait les agents paralysants et la capture par Neuroleptanalgie doit être réservée aux vétérinaires ou à un personnel qualifié car elle comporte des risques analogues à l'Anesthésie des grandes espèces domestiques.

I - INCIDENTS D'IMMOBILISATION PAR NEUROLEPTANALGESIE

A - D'ORDRE PUREMENT MECANIQUE :

Mises à part les blessures, les fractures et les paralysies de décubitus (radial), il existe un certain nombre de complications qui sont invariables avec l'agent utilisé : le décubitus sternal ou ventral entraîne une gêne respiratoire et favorise la cyanose ; l'animal ne pouvant eructer facilement, il y a toujours lieu de craindre les incidents de météorisation chez les Ruminants.

B - D'ORIGINE PHARMACODYNAMIQUE :

- 1 — Déséquilibres thermorégulateurs graves chez les animaux à robe sombre si l'association contient des dérivés des phénothiazines .
- 2 — Cycloplégie et mydriase durables dues à l'action de la Scopolamine qui peut entraîner de graves lésions oculaires.
- 3 — Effets morphinomimétiques dues à l'Etorphine ou au Fentanyl : grave dépression respiratoire et cyanose.
- 4 — Accumulation importante de sécrétions bronchiques et état de suboedème du poumon (association Fentanyl-Azapérone).

C - AUTRES CAUSES :

- 1) Apparition d'un "stress" mortel chez les animaux poursuivis longtemps ; hypotension brutale et collapsus grave. Certains auteurs considèrent que le phénomène de "Muscular dystrophy" dont nous avons déjà parlé est précipité par la situation de stress.
- 2) Maladies inapparentes : c'est là une importante cause de mortalité au cours des Immobilisations ; mises à part les multiples maladies organiques susceptibles d'affaiblir les animaux, il faut citer le rôle de la trypanosomiose chronique en Afrique, de la fasciolose hépatique et du parasitisme gastrointestinal (HARTHOORN, 1968).

II - INCIDENTS DE REMOBILISATION :

A - RETARD :

lorsque le relever de l'animal se fait attendre, plusieurs raisons peuvent être invoquées :

- ▲ Injection périveineuse de l'antagoniste
- ▲ Injection d'une dose insuffisante,
- ▲ Réactivité amoindrie chez l'animal resté longtemps exposé au soleil,
- ▲ Surdosage du tranquillisant.

B - ATAXIE PERSISTANTE :

elle indique généralement l'utilisation d'une trop forte dose de tranquillisant. Il est possible que l'animal se relève rapidement et présente dans l'heure qui suit une nouvelle phase de profonde sédation, selon HARTHOORN (1972) l'un des 3 mécanismes suivants permet d'expliquer ce phénomène :

- ▲ élimination rapide de l'antidote,
- ▲ Recyclage entérohépatique de l'Etorphine (Phénomène retrouvé chez le cheval).
- ▲ Absorption différée de l'Etorphine à partir du lieu de l'Injection.

III- SURVEILLANCE des ANIMAUX CAPTURES par les AGENTS CHIMIQUES :

- ◆ On veillera à l'absence de complication au niveau du lieu d'impact de la seringue.
- ◆ Extériorisation possible de maladies infracliniques à la faveur du "stress" de la capture : la trypanosomiose aigue entraîne des pertes importantes dans les 2 à 3 jours qui suivent l'immobilisation.
- ◆ Les animaux récemment capturés par Immobilisation doivent faire l'objet de soins at-

tentifs et extrêmement différents en fonction des espèces (YOUNG, 1972).

IV- TRAITEMENT DES ACCIDENTS SURVENANT PENDANT ET APRES L'IMMOBILISATION :

Le traitement d'un certain nombre d'accidents fait appel aux préceptes de la médecine des grandes espèces domestiques et leur description est superflue. Nous nous contenterons de citer ici quelques médications particulières :

- ◆ Les corticoïdes (Delta-hydro-cortisone et Dexaméthazone) sont utilisés pour leurs propriétés antichoc (injection I.M., voire I.V.).
- ◆ Le Methylphénidate ("RITALIN" Ciba) : il permet d'accélérer le réveil chez les animaux ayant reçu du Sernylan ; certains auteurs (PIENAAR, 1968) l'utilise dans le traitement des déséquilibres thermorégulateurs dus aux phénothiazines.
- ◆ L'Aminophénazole (: "DAPTAZOLE" A et G. NICOLAS) : c'est un excellent analeptique respiratoire qui combat la dépression morphinique chez les animaux immobilisés à l'aide d'associations à base d'Etorphine ou de Fentanyl.
On l'utilise à des doses de 0,04 à 0,2 mg/kg ; on prépare des solutions à 15 mg/ml qui ne conservent que 24 heures.
- ◆ Protection des yeux de l'animal immobilisé : elle est essentielle si la scopolamine participe à l'association. Pendant l'Immobilisation, l'application d'une pommade ophtalmique sur la cornée constitue une protection satisfaisante ; avant la remobilisation il est recommandé d'instiller dans chaque oeil quelques gouttes de collyre à l'ésérine à 0,5 % ou pilocarpine à 2 % (disparition de la mydriase).

★ ◆ ★

QUATRIEME PARTIE

UTILISATION DE L'ETORPHINE

DANS

LES ESPECES DOMESTIQUES ET CHEZ L'HOMME



PLAN DE LA QUATRIEME PARTIE

CHAPITRE I — Le couple “IMMOBILON” — “REVIVON”.

I - L’“IMMOBILON” — “REVIVON” Large Animal.

A . Composition chimique

B . Indications.

1) Bovins

2) Cheval

3) Mouton. porc.

II - L’ “IMMOBILON” “REVIVON”, Small Animal.

A . Composition chimique

B . Indications.

C . Contre-indications.

D . Posologie.

CHAPITRE II — L’ETORPHINE : un nouvel analgésique utilisable pour le traitement des carcinomes humains.

CHAPITRE I

LE COUPLE "IMMOBILON" – "REVIVON"

L'utilisation d'associations Neuroleptanalgésiques à base d'Etorphine chez les animaux domestiques ne date que de 1970-1971. La firme anglaise dans laquelle l'Etorphine (M-99) a été synthétisée commercialise maintenant ce dérivé associé à un tranquillisant et son antagoniste spécifique la diprénorphine sous le nom d' "IMMOBILON" – "REVIVON". Ce couple "IMMOBILON" (Etorphine + Tranquillisant phénothiazinique) - "REVIVON" (Diprénorphine ou M 50-50) existe sous la forme grands animaux et petits animaux, il va bientôt être commercialisé en France.

I - "IMMOBILON – REVIVON Large Animal" (L.A.) :

A - COMPOSITION CHIMIQUE :

L' "IMMOBILON" (L.A.) contient 2,45 mg d'Etorphine + 10 mg de Maléate d'Acépromazine par ml en solution salée de chlorocrésol.

Le "REVIVON" (L.A.) : 3 mg de chlorhydrate de Diprénorphine par ml en solution dans le bleu de méthylène et le chlorocrésol. Commercialisation en coffrets contenant 2 flacons de 10,5 ml car la dose de "REVIVON" injectée doit être égale à celle d' "IMMOBILON".

B - INDICATIONS :

1) BOVINS :

Castration, parage de pied, prolapsus utérin, césarienne, etc ...

Cette liste n'est pas limitative et concerne toutes les interventions que l'on peut effectuer dans cette espèce sous anesthésie locale ou générale.

Posologie : 0,50 ml/50 kg I.M.

2) CHEVAL :

Le couple "IMMOBILON – REVIVON" Large animal a été utilisé en Grande-Bretagne à l'occasion des interventions suivantes : Castration, sutures, exèrè de tumeur. (JENKINS et Coll., 1972). Les résultats sont satisfaisants et l'utilisation de l'antidote spécifique "REVIVON" permet de relever l'animal en 3 à 5 minutes ; nous avons pu constater que le relever est extrêmement franc.

Les effets cardiovasculaires de l'Etorphine dans cette espèce sont particuliers : l'injection d' "IMMOBILON" I.M. ou I.V. entraîne une tachycardie (3 à 4 fois le rythme initial) et une hypertension parfois inquiétantes ; des recherches récentes (JORDAN, 1972 ; DANIEL M. et LING C., 1972) pour prévenir ces effets indésirables par l'injection préalable d'un agent bloqueur des récepteurs adrenergiques β (propanolol ou "INDERAL") indiquent qu'il est nécessaire d'instaurer une prémédication chez le cheval soumis à l'injection d' "IMMOBILON" (l' "INDERAL" injecté I.V. à la dose de 0,1 mg/kg 15 à 30 minutes avant l' "IMMOBILON" permet d'atténuer la tachycardie sans la faire disparaître).

L'injection I.V. d' "IMMOBILON" provoque une chute brutale de l'animal en décubitus latéral et il est recommandé de maintenir la tête pour éviter tout traumatisme ; dans 80 % des cas, l'animal présente des tremblements des membres (JENKIS et Coll., 1972), les postérieurs sont étendus et les antérieurs légèrement fléchis.

Le spectacle de la chute de l'animal et du trémor qui accompagne le décubitus n'est pas très rassurant ; il s'accompagne d'une profonde dépression respiratoire, parfois de cyanose. Bien que la relaxation musculaire soit mauvaise, l'analgésie est bonne et selon JORDAN (1972), la castration du mâle ne présente pas de difficulté majeure malgré une certaine contraction du crémaster.

L'Etorphine utilisée sous la forme "IMMOBILON" Large animal présente certains avantages en chirurgie équine : la marge de sécurité est élevée et l'effet est durable ; il n'est pas nécessaire de surveiller l'animal pendant l'intervention et l'on possède l'antagoniste spécifique "REVIVON" Large Animal qui permet un relever quasi immédiat.

Certains auteurs (HALL, 1971) citent la possibilité d'un recyclage entérohépatique de l'Etorphine dans les heures qui suivent l'injection de "REVIVON" ; le cheval présente alors une excitation marquée et peut se blesser sérieusement s'il n'est pas surveillé.

Le haut pouvoir de l'Etorphine fait de l' "IMMOBILON" une préparation dont le maniement est délicat ; le cheval n'est pas "anesthésié", la myorelaxation est mauvaise et les effets cardiovasculaires sont dangereux pour l'animal.

On s'oriente actuellement vers une prémédication à base de propanolol qui atténue les désordres cardiovasculaires dus à l'Etorphine ; JORDAN a associé l' "IMMOBILON" à un myorelaxant utilisé en perfusion : le Gaïacolate de glycérol, obtenant une myorésolution satisfaisante.

L' "IMMOBILON" large animal doit donc être utilisé avec certaines précautions en anesthésiologie équine ; il présente l'énorme avantage d'avoir une action reversible grâce au "REVIVON" (ces préparations paraissent extrêmement pratiques pour coucher un cheval lorsque l'on ne dispose pas de personnel compétent). Des études sont actuellement en cours pour déterminer quel est le protocole idéal d'utilisation de l' "IMMOBILON" – REVIVON large animal" dans cette espèce.

Posologie chez le cheval : I.M. 0,5 ml/50 kgs ; IV (supprime la phase d'excitation du début): 0,25 ml/50 kgs.

3) *MOUTON, CHEVRE et PORC :*

Utiliser le couple "IMMOBILON" – "REVIVON" Large Animal ; injection I.M. : 0,25 ml/50 kgs chez le mouton ; 0,50 ml/50 kgs chez le porc.

Indications : petite chirurgie, castration, césarienne.

II - "IMMOBILON" – "REVIVON" Small Animal (S.A.) :

A - *COMPOSITION CHIMIQUE :*

L' "IMMOBILON" (S.A.) : il contient 0,074 mg d'Etorphine + 18 mg de Méthotriméprazine (tranquillisant phénothiazinique) par ml en solution acide et citratée de chlorocrésol.

Le "REVIVON" (S.A.) : 0,272 mg de chlorhydrate de Diprémorphine par ml en solution dans le bleu de méthylène et le chlorocresol.

Le couple "IMMOBILON" – "REVIVON" Small animal est commercialisé en coffrets contenant 2 flacons de 21 ml et l'on doit utiliser une quantité équivalente d' "IMMOBILON" puis de "REVIVON" chez un même animal.

B - *INDICATIONS :*

Ce sont celles de la Neuroleptanalgesie en pratique canine ; autant dire que la chirurgie abdominale mise à part, la plupart des interventions courantes en clientèle peuvent être réalisées à l'aide de l' "IMMOBILON" Small animal : Réduction de fractures, sutures cutanées et musculaires, otologie : corps étrangers profonds, ablation de tumeurs mammaires, amputations (queue, ergots), avulsions dentaires et détartrages etc (CROOKS et Coll., 1970).

Pour les interventions abdominales (Hernies, Hystérectomies, Enterotomies) il est recommandé d'associer un anesthésique (Barbiturique) que l'on injectera avec précautions. L' "IMMOBILON" permettant d'intuber le chien, les méthodes de Narconeuroleptanalgesie sont également utilisables.

C - CONTRE-INDICATIONS :

L'IMMOBILON ne doit en aucun cas être injecté chez le chat, car il provoque une violente excitation dans cette espèce.

On ne sait actuellement rien des cas où chez le chien une maladie organique vient compliquer le tableau clinique ; dans ces cas là, l' "IMMOBILON" doit être employé avec précaution.

D - POSOLOGIE :

L' "IMMOBILON" et le "REVIVON" sont injectés chez le chien à la dose de 1,1 ml/10 kg IM ou 0,55 ml/kg I.V.

Ce procédé de Neuroleptanalgésie réversible par le couple "IMMOBILON" – "REVIVON" constitue une méthode originale en médecine canine. La courte expérimentation qui suit nous a permis, entre autre, d'apprécier la qualité de la sédation, de l'analgésie et de la myorésolution obtenues par l'injection d' "IMMOBILON" dont les effets sont presque immédiatement abolis en utilisant son antagoniste spécifique, le "REVIVON".

•••

CHAPITRE II

L'ETORPHINE : UN NOUVEL ANALGESIQUE UTILISABLE

POUR LE TRAITEMENT DES CARCINOMES HUMAINS.

L'Etorphine fut découverte en 1963, à la faveur de nombreuses recherches sur les Analgésiques Narcotiques. En 1964, DENEAU et SEEVERS montrent que chez le singe, l'Etorphine entraîne l'apparition d'une dépendance physique et se comporte comme une "drogue" ; plus tard (1966), LISTER fait remarquer que l'accoutumance à l'Etorphine existe dans l'espèce humaine.

Elle apparaissait donc comme un Analgésique Narcotique puissant possédant les effets secondaires indésirables de la morphine, car chez l'homme, elle entraîne également une profonde dépression respiratoire.

A la suite des très nombreuses publications ayant trait à l'utilisation de l'Etorphine pour la capture des espèces sauvages, BLANE et ROBBIE décidèrent de mener une étude pilote sur la sécurité et l'efficacité de cet Analgésique Narcotique chez l'homme.

Ces auteurs ont utilisé l'Etorphine dans le traitement des grandes douleurs des carcinomes humains :

- ◆ Par la voie intramusculaire : l'Etorphine est injectée à la dose de 1 $\mu\text{g/kg}$: l'induction est rapide (10 minutes) et les effets durent environ 2 heures ; l'analgésie obtenue est de bonne qualité et la sédation est assez forte. La dépression respiratoire est présente mais la Trachypnée n'a causé d'inquiétude clinique que chez un patient sur 185. Lorsque des doses supérieures sont utilisées, les effets hallucinogènes de l'Etorphine se manifestent.
- ◆ Par la voie sublinguale : déjà DOBBS, BLANE et BOURA (1969) avaient démontré l'absorption de l'Etorphine par cette voie ; chez 32 cancéreux l'Etorphine fut utilisée sous forme de tablettes à la dose totale moyenne de 100 μg (de 50 à 400 μg). Le seul effet secondaire obtenu était une sédation occasionnelle ; l'Etorphine s'est avérée être un analgésique efficace et préférable à d'autres préparations dans 18 cas sur 32 ; elle fut associée avec succès à d'autres analgésiques narcotiques.

Du fait que l'Etorphine ne cause pas de vomissements, elle s'est montrée très utile chez les patients souffrant de nausées lorsque l'on utilisait d'autres analgésiques per os ; les malades pouvaient ainsi être soulagés jusqu'à la fin à l'aide d'une médication orale.

CINQUIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

Effets Pharmacologiques et cliniques du couple

“IMMOBILON” – “REVIVON” Reckitt

chez le chien anesthésié et éveillé

(à propos de dix cas)



PLAN DE LA CINQUIEME PARTIE

INTRODUCTION

CHAPITRE I — Matériel et Méthodes

I - Animaux

II - Protocole expérimental.

A . Chiens anesthésiés au chloralose urethane (chiens 1,2,8 et 9).

1) *Enregistrements,*

2) *Temps opératoires.*

B . Chiens non anesthésiés.

1) *Etude pharmacologique et clinique (chiens 3 et 4)*

2) *Etude des effets cliniques (chiens 5, 6, 7 et 10).*

CHAPITRE II — Résultats.

I - Rythme cardiaque et Electrocardiogramme.

A . "IMMOBILON".

B . "REVIVON".

II - Pression artérielle

III- Respiration

IV- Volume de la rate

V - Réactivité organovégétative : réflexe sino-carotidien et excitation vagale. .

VI- Aspects cliniques : Réactions des chiens non anesthésiés au couple:

“IMMOBILON” – “REVIVON”.

- A . Chien Numéro 6 : réduction de Fracture.
- B . Chien Numéro 7 : Amputation des ergots.
- C : Commentaires sur les effets cliniques.

CHAPITRE III – Discussion des Résultats.

- I - Dépression respiratoire
- II - Effets Cardiovasculaires.
- III- Réactivité Organovégétative.
- IV- Aspects cliniques.
 - A . Sédation
 - B . Analgésie.
 - C . Myorésolution.
 - D . Remarques.

CONCLUSION.



INTRODUCTION

Cette étude a été réalisée pour apprécier l'efficacité et l'absence de toxicité de la préparation commerciale "IMMOBILON"—"REVIVON" "Small animal" utilisée en Grande-Bretagne depuis un an ; une courte investigation pharmacodynamique nous a permis de mettre en évidence les effets caractéristiques de l'Etorphine (composante analgésique de l' "IMMOBILON" dans lequel elle est associée à la Methotriméprazine) et de son antagoniste spécifique, la Diprénorphine (M 50.50), dans l'espèce canine. Les effets cliniques ont été expérimentés sur 5 chiens éveillés.

• • •

CHAPITRE I

MATERIEL ET METHODES

I - ANIMAUX :

Nous avons utilisé des chiens de race commune âgés de 1 à 9 ans ; le poids des animaux est compris entre 8 et 24 kgs.

II - PROTOCOLE EXPERIMENTAL :

A - CHIENS ANESTHESIES AU CHLORALOSE METHANE (chiens 1,2,8 et 9) :

1) ENREGISTREMENTS :

Ils sont effectués à l'aide d'un polygraphe (Physiographe E et M) :

- ▲ Pression artérielle : cathétérisme de l'artère carotide ou fémorale.
- ▲ Respiration : enregistrement par impédance.
- ▲ Electrocardiogramme (E.K.G.) précordial.
- ▲ Volume de la rate : Laparotomie médiane, extériorisation ; une partie de l'organe est placée dans un pléthysmographe.

2) TEMPS OPERATOIRES :

- ▲ Phase témoin : on teste le réflexe sinocarotidien (occlusion bilatérale des carotides) et l'excitabilité vagale par stimulation du bout périphérique du X (10 ou 20 volts).
- ▲ To : fin de l'injection d' "IMMOBILON" ; sauf dans le cas du chien I, les animaux ont tous reçu la dose immobilisante recommandée par voie intra-veineuse soit 0,55 ml/10 kgs.
L'injection, à l'aide d'une seringue à insuline est faite par un cathéter introduit dans la veine Saphène externe.
On teste le réflexe sinocarotidien et l'excitabilité vagale à 5 mn, 10 mn et 15 mn.

- ▲ T1 : Fin de l'injection de "REVIVON" ; cette antagoniste est injecté à une dose toujours égale à celle d' "IMMOBILON" soit (sauf pour le chien 1) 0,55 ml pour 10 kgs.

B - CHIENS NON ANESTHESIES :

1) ETUDE PHARMACODYNAMIQUE ET CLINIQUE (chiens 3 et 4) :

- ▲ Enregistrements : l'animal est assujetti en décubitus dorsal et les paramètres suivants ont été étudiés :
 - △ Pression artérielle : cathétérisme de l'artère fémorale sous anesthésie locale,
 - △ Respiration : enregistrement par impédance.
 - △ E.K.G. : de type précordial.
- ▲ Observation de l'animal : on teste la sensibilité cutanée par une incision suivie d'une suture ; tentative d'intubation.
- ▲ Temps opératoires : nous ménagons toujours une période témoin ; A To l'injection d' "IMMOBILON" se termine et à T1 le "REVIVON" a été injecté. Le chien étant éveillé, nous testons la réactivité organovégétative par compression manuelle des carotides.

2) ETUDE DES EFFETS CLINIQUES (chiens 5, 6, 7 et 10) :

- ▲ Mesure du rythme cardiaque et respiratoire.
- ▲ Observations cliniques : habitus, myorésolution, analgésie, sédation, réflectivité, tentative d'intubation.
- ▲ Temps opératoires : ce sont les mêmes : période témoin, To et T1 (voir tableaux n° III et IV).

...

CHAPITRE II

RESULTATS

I - RYTHME CARDIAQUE ET ELECTROCARDIOGRAMME :

- “IMMOBILON” : Bradycardie immédiate que l’animal soit anesthésié ou non ; cette bradycardie est stable chez l’animal non anesthésié (sauf chez le chien 3), chez les chiens anesthésiés (8 et 9) elle a tendance à s’aggraver (tableau I). Après 15 minutes, le rythme est voisin de To.
- “REVIVON” : Tachycardie brutale ; le rythme cardiaque s’accélérait avec le temps. Cette tachycardie nous a semblé importante et durable dans le cas des chiens non anesthésiés (7, 6, 5 : tableaux III et IV).

Aucune modification importante de l’E.K.G. ne fut observée au cours des expérimentations ; dans le cas du chien 4, nous avons remarqué la présence de quelques blocs auriculo-ventriculaires à To + 20 ; leur interprétation est difficile.

II - PRESSION ARTERIELLE :

- “IMMOBILON” : Hypotension brutale dès l’injection (en moyenne 40 mm Hg) ; la pression artérielle continue de baisser lentement jusqu’à To + 10 ou To + 15 puis se stabilise pour la plupart des chiens entre 120 et 150 mm Hg ; sauf dans le cas du chien 2 (bivagotomisé) on n’observe pas de remontée de la pression artérielle.
- “REVIVON” : On constate une réaction très différente selon que le chien est anesthésié ou non :
- ◆ Les chiens anesthésiés présentent une hypotension généralement immédiate et qui s’amplifie avec le temps (chien 2 et 9) dans le cas des chiens 1 et 3, la pression artérielle s’élève à nouveau (comparer les tableaux I et II).
 - ◆ Les chiens éveillés présentent une hypertension brutale qui se stabilise puis s’atténue.

Remarquons que la pression artérielle ne retrouve en aucun cas la valeur de la période témoin.

Chien 9 — Le 16.11.1972 — Chien race commune , 12,5 Kgs.

Préparation : Anesthésie au Chloralose uréthane.
Extériorisation des carotides, ligature carotide gauche.
Vagotomie droite.
Laparotomie médiane et pléthysmographie splénique.

To : 0,55 ml/10 Kgs "IMMOBILON" IV soit 0,64 ml

T₁ : 0,55 ml/10 Kgs "REVIVON" IV soit 0,64 ml

	Respiration (par minute)	Rythme cardiaque (par minute)	Pression artérielle (en mm Hg)		Volume rate	Réflexe sino-carotidien	Excitation X (20 V.)
			Systole	Diastole			
Période témoin	12	228	160	130		++ Hypertension 30 mm Hg	++ Hypotension 80 mm Hg
To : Fin de l'injection d' "IMMOBILON"	3 faible ampli- tude	174	130	80	légère aug- tion		
To : + 5 mn	10		110	60	Volume initial	aboli	+ Hypotension 30 mm Hg
To : + 10 mn	9 faible ampli- tude		110	60		aboli (légère hypoten- sion)	+ Hypotension 30 mm HG
To : + 15 mn	9	108	110	60			
T ₁ : fin de l'injec- tion de "REVIVON"	9 augmentation de l'amplitude	198	100	50	sans effets		
T ₁ : + 5 mn	14 ample		80	30		aboli (hypotension)	+ hypotension 20 mm Hg
T ₁ : + 10 mn	14 ample	190	80	40			
T ₁ : + 15 mn	17 ample	174	80	50		aboli	+ hypotension 20 mm Hg.

TABLEAU I

Effets du couple "IMMOBILON-REVIVON" sur la respiration, l'appareil cardiovasculaire et la réactivité organovégétative du chien anesthésié au Chloralose-uréthane.

CHAPITRE II

RESULTATS

I - RYTHME CARDIAQUE ET ELECTROCARDIOGRAMME :

- “IMMOBILON” : Bradycardie immédiate que l’animal soit anesthésié ou non ; cette bradycardie est stable chez l’animal non anesthésié (sauf chez le chien 3), chez les chiens anesthésiés (8 et 9) elle a tendance à s’aggraver (tableau I). Après 15 minutes, le rythme est voisin de To.
- “REVIVON” : Tachycardie brutale ; le rythme cardiaque s’accélérait avec le temps. Cette tachycardie nous a semblé importante et durable dans le cas des chiens non anesthésiés (7, 6, 5 : tableaux III et IV).

Aucune modification importante de l’E.K.G. ne fut observée au cours des expérimentations ; dans le cas du chien 4, nous avons remarqué la présence de quelques blocs auriculo-ventriculaires à To + 20 ; leur interprétation est difficile.

II - PRESSION ARTERIELLE :

- “IMMOBILON” : Hypotension brutale dès l’injection (en moyenne 40 mm Hg) ; la pression artérielle continue de baisser lentement jusqu’à To + 10 ou To + 15 puis se stabilise pour la plupart des chiens entre 120 et 150 mm Hg ; sauf dans le cas du chien 2 (bivagotomisé) on n’observe pas de remontée de la pression artérielle.
- “REVIVON” : On constate une réaction très différente selon que le chien est anesthésié ou non :
- ♦ Les chiens anesthésiés présentent une hypotension généralement immédiate et qui s’amplifie avec le temps (chien 2 et 9) dans le cas des chiens 1 et 3, la pression artérielle s’élève à nouveau (comparer les tableaux I et II).
 - ♦ Les chiens éveillés présentent une hypertension brutale qui se stabilise puis s’atténue.

Remarquons que la pression artérielle ne retrouve en aucun cas la valeur de la période témoin.

Chien 9 — Le 16.11.1972 — Chien race commune , 12,5 Kgs.

Préparation : Anesthésie au Chloralose uréthane.
Extériorisation des carotides, ligature carotide gauche.
Vagotomie droite.
Laparotomie médiane et pléthysmographie splénique.

To : 0,55 ml/10 Kgs "IMMOBILON" IV soit 0,64 ml

T₁ : 0,55 ml/10 Kgs "REVIVON" IV soit 0,64 ml

	Respiration (par minute)	Rythme cardiaque (par minute)	Pression artérielle (en mm Hg)		Volume rate	Réflexe sino-carotidien	Excitation X (20 V.)
			Systole	Diastole			
Période témoin	12	228	160	130		++ Hypertension 30 mm Hg	++ Hypotension 80 mm Hg
To : Fin de l'injection d' "IMMOBILON"	3 faible ampli- tude	174	130	80	légère aug- tion		
To : + 5 mn	10		110	60	Volume initial	aboli	+ Hypotension 30 mm Hg
To : + 10 mn	9 faible ampli- tude		110	60		aboli (légère hypoten- sion)	+ Hypotension 30 mm HG
To : + 15 mn	9	108	110	60			
T ₁ : fin de l'inject- tion de "REVIVON"	9 augmentation de l'amplitude	198	100	50	sans effets		
T ₁ : + 5 mn	14 ample		80	30		aboli (hypotension)	+ hypotension 20 mm Hg
T ₁ : + 10 mn	14 ample	190	80	40			
T ₁ : + 15 mn	17 ample	174	80	50		aboli	+ hypotension 20 mm Hg.

TABEAU I

Effets du couple "IMMOBILON-REVIVON" sur la respiration, l'appareil cardiovasculaire et la réactivité organovégétative du chien anesthésié au Chloralose-uréthane.

Chien 3 — 13.11.1972 — Chienne race commune ; âgée de 4 à 5 ans ; poids vif 8,5 kgs.

Préparation de l'animal : diète depuis la veille au soir. Aucune prémédication.
Cathétérisme de la veine saphène externe.
Anesthésie locale puis cathétérisme de l'artère fémorale droite ;
Animal assujéti en décubitus dorsal.

	Respiration (par minute)	Rythme cardiaque (par minute)	Pression artérielle fémorale (en mm Hg)		Clinique
			Systole	Diastole	
Période témoin	16	90	180	80	Animal très calme
Fin injection "IMMOBILON" = T ₀	16	68	170	60	Légère contractions cloniques des extré- mités des membres — profonde sédation.
T ₀ + 2 mn	2 Cheynes-Stockes		180	40	Profonde sédation ; pupille en myosis prononcé — procidence du corps cli- gnotant.
T ₀ + 5 mn	2 Cheynes-Stockes		150	40	Faible réflexe palpébral — Disparition réflexe cornéal "ANESTHESIE VIGILE"
T ₀ + 10 mn	2 Cheynes-Stockes	48	130	50	Analgesie mais réglexe au pincement du coussinet plantaire — Myorésolution ; INTUBATION POSSIBLE.
Fin injection "REVIVON" = T ₁	4 augmentation amplitude	60	160	70	Réflexes palpébral et cornéal retrouvés.
T ₁ + 5 mn	9 ample	108	150	70	Rétraction du corps clignotant — L'ani- mal semble éveillé, commence à bouger.
T ₁ + 10 mn	11 très ample	66	140	70	Disparition de l'analgesie et de la myo- résolution ; sédation légère.

TABLEAU II

Effets du couple "IMMOBILON" — "REVIVON" sur le système CARDIO—VASCULAIRE, la RESPIRATION et le COMPORTEMENT du chien non anesthésié.

(A T₀, injection de 0,55 ml d' "IMMOBILON" pour 10 kgs en IV soit 0,47 ml IV ; à T₁ : injection de 0,47 ml "REVIVON" IV).

III - RESPIRATION :

“IMMOBILON” : Dépression grave et immédiate. Le chien 1 présente une apnée durable, la dose utilisée est trop forte (2 fois la dose immobilisante I.V. chez le chien non anesthésié).

♦ **Rythme respiratoire :**

il est d'emblée très ralenti ; dans la plupart des cas vers To + 5, le rythme se stabilise et sa valeur varie peu dans les minutes qui suivent.

♦ **Amplitude respiratoire :**

elle est faible tant que le chien est sous l'effet de l'Etorphine ; nous avons observé la respiration de type Cheynes-Stokes chez les chiens 3 et 6 (non anesthésiés) ; les mouvements respiratoires sont faibles et ralentis mais nous n'avons eu aucune inquiétude en utilisant l'“IMMOBILON” chez le chien éveillé (6, 7 et 10) contrairement à ce que les enregistrements sur animal anesthésié nous laissaient prévoir.

“REVIVON” : : L'effet stimulant de la fonction respiratoire est spectaculaire : dès la fin de l'injection et avant même que l'animal ne “s'éveille”, la respiration est considérablement modifiée :

♦ **Rythme respiratoire :**

chez le chien n'ayant reçu aucune prémédication, il double dès la fin de l'injection (3, 4, 5 et 6) ; tandis que chez le chien anesthésié, il faut attendre 5 minutes.

Dans tous les cas, le rythme continue à croître après la stimulation initiale et l'animal est en tachypnée (d'origine réflexe) par rapport à la période témoin.

♦ **Amplitude respiratoire :**

L'augmentation est immédiate et cet effet est durable (15 à 30 minutes environ) ; remarquons encore que l'amplitude est plus grande que lors de la période témoin.

IV - VOLUME DE LA RATE :

Les modifications de volume ont été enregistrées chez les chiens 1, 2, 8 et 9 ; ces animaux ont été anesthésiés au chloralose méthane.

On constate (8 et 9 non vagotomisés ou n'ayant pas reçu d'atropine) une augmentation du volume splénique éphémère lors de l'injection d'“IMMOBILON” ; le “REVIVON” est sans effet. L'augmentation de volume qui est contemporaine de l'hypotension traduit une vasodilatation (consulter le tableau I).

V - REACTIVITE ORGANOVEGETATIVE : REFLEXE SINOCAROTIDIEN et EXCITATION VAGALE :

Les enregistrements ont été effectués sur les chiens anesthésiés (1, 8 et 9) :

“IMMOBILON” : L’association Etorphine-Méthotriméprazine abolit le réflexe sinocarotidien sur les chiens 1 et 9 ; sur le chien 8, la réponse hypertensive à l’occlusion des carotides persiste, bien qu’affaiblie. L’excitabilité vagale est conservée mais elle est réduite (chiens 8 et 9 : tableau I).

“REVIVON” : Le réflexe sinocarotidien n’est pas rétabli ; l’excitabilité vagale est décelable mais elle a encore diminué. La réactivité organovégétative est donc modifiée par le couple “IMMOBILON” – “REVIVON” dont l’activité sympatholytique semble prononcée.

VI- ASPECT CLINIQUE : REACTIONS des CHIENS NON ANESTHESIES au COUPLE “IMMOBILON” – “REVIVON” :

Cette étude ne concerne que les chiens 3, 4, 5, 6, 7 et 10.

Nous décrivons en détail les observations des chiens 6 et 7 (tableaux III et IV) :

A - Chien 6 – Berger allemand mâle âgé de 5 mois ; poids 18,5 kgs.

Cet animal a été examiné la veille ; il présente une fracture simple du radius et du cubitus.

Le chien est à la diète depuis plus de 12 heures, l’état général est excellent. Nous décidons d’immobiliser le membre par un pansement plâtré. Avant l’intervention, l’animal est inquiet et présente une polypnée marquée.

To : injection intraveineuse de 0,55 ml d’ “IMMOBILON” pour 10 kgs soit 1 ml.

To + 2 mn : l’animal est en décubitus latéral, en état d’ “anesthésie vigile”, il ne bouge pas ; nystagmus et procidence des corps clignotants.

To + 4 mn : il est calme ; dépression cardiaque et respiratoire mineure.

To + 5 mn : l’intervention débute ; la myorésolution est excellente et la mobilisation du foyer de fracture ne provoque aucune réaction ; l’analgésie est de bonne qualité. Réflexe palpébral presque inapparent, réflexe cornéal absent ; la pupille est en myosis prononcé.

To + 10 mn : l’animal est toujours immobile et sur le flanc ; absence de réaction aux stimuli auditifs ; la respiration est superficielle et courte mais le rythme n’est pas inquiétant (24/mn). Il ne présente aucun signe de cyanose.

To + 13 mn : quelques trémulations musculaires des anconés et contractions cloniques des extrémités des membres qui disparaissent rapidement.

Chien 6 — Berger allemand mâle âgé de 5 mois, poids : 18 Kgs —

Diète depuis 12 heures.

Intervention : réduction d'une fracture de l'avant bras.

	Rythme respiratoire (par minute)	Rythme cardiaque (par minute)	Clinique
Période témoin	94 (halètement)	132	Chien assis
To : Fin injection d' "IMMOBILON"	déprimé	déprimé	Décubitus latéral et "anesthésie vigile" en 2 minutes.
To + 5 mn	22 (tend au type Cheynes- Stockes)	78	Très calme, analgésie, myorésolution, Nystagmus.
To + 10 mn	24	72	Myosis prononcé
To + 15 mn	24	80	Analgésie, myorésolution
To + 25 mn	30	72	"anesthésie vigile"
T ₁ (= To + 30 mn) Fin injection "REVIVON"			
T ₁ + 1 mn	68 ample	140	Le chien s'éveille
T ₁ + 5 mn	60 ample		Lève la tête et tente de se relever.

TABLEAU III

Effets du couple "IMMOBILON" — "REVIVON" chez le chien non anesthésié (l'animal a reçu 0,55 ml/10 Kgs d' "IMMOBILON" et de "REVIVON" par la voie intraveineuse).

- To + 25 mn : l'intervention se termine. Le chien est toujours parfaitement calme ; l'analgésie semble excellente et la myorésolution est encore présente.
- T1 : To + 30 mn : injection de 0,55 ml/10 kg de REVIVON soit 1 ml par voie veineuse.
- T1 + 1 mn : quelques mouvements peu perceptibles.
- T1 + 1,5 mn : disparition des corps clignotants, la pupille se dilate et le chien semble se "réveiller".
- T1 + 3 mn : il dresse la tête et tente de se relever.
- T1 + 5 mn : le chien s'agite, se relève ; démarche ataxique puis décubitus sternal. Il perçoit parfaitement les stimuli auditifs (voix) et douloureux (pincement) et la myorésolution est médiocre.
- T1 + 10 mn : l'animal est parfaitement éveillé ; il est placé dans un box et il présente une sédation légère pendant l'heure qui suit.
- T1 + 60 mn : le chien est remis à ses propriétaires, la sédation a pratiquement disparu. Bien que le réflexe de déglutition soit présent, nous recommandons de ne pas alimenter l'animal avant 12 heures.

B - Chien 7 — Genre Berger, âgé de 3 mois 1/2 ; poids 8 kgs.

Animal à jeun depuis la veille au soir ; intervention : amputation des Ergots.

- To : Injection de "IMMOBILON" : 0,55 ml/10 kgs I.V. soit 0,45 ml.
- To + 2 mn : décubitus latéral ; l'animal est calme ; la myorésolution est présente.
- To + 4 à
- To + 10 mn : Il dresse la tête de temps à autre et s'agite un peu ; cette excitation très légère est maximale vers To + 7 ; elle disparaît ensuite.
- To + 12 mn : excellente sédation ; le premier ergot est amputé à l'aide d'un bistouri électrique et l'animal réagit très faiblement. Présence de nystagmus et de myosis ; les corps clignotants recouvrent partiellement l'oeil ; pas de réponse aux stimuli auditifs.
- To + 18 mn : amputation du second ergot, la réaction de l'animal est plus nette et l'analgésie est jugée moyenne ; absence de réflexe lors du pincement des coussinets plantaires.
- To + 25 mn : l'intervention est finie ; le chien est calme et semble dormir. La myorésolution est très bonne.
- T1 : To + 30 mn : injection de "REVIVON" : 0,55 ml/10 kgs I.V. soit 1 ml.
- T1 + 1 mn : rétraction des corps clignotants, le regard de l'animal devient expressif.
- T1 + 3 mn : accélération respiratoire ; le pincement du coussinet plantaire est douloureux : l'analgésie et la myorésolution ont disparu.
- T1 + 10 mn : décubitus latéral, pas de tentative de relever ; l'animal frissonne.
- T1 + 45 mn : décubitus latéral, frissons. L'animal tente de se relever pour la première fois et la démarche est franchement ataxique ; il ne tarde pas à se recoucher. Dans le cas de ce chien, l'effet du "REVIVON" fut jugé moyennement satisfaisant, il y aurait lieu de vérifier sur d'autres animaux si les sujets jeunes (moins de 4 mois) présentent des réactions comparables.

C - COMMENTAIRES SUR LES EFFETS CLINIQUES :

- “IMMOBILON”** : sédation excellente et d’installation très rapide par la voie intra-veineuse ; l’analgésie est bonne et la myorésolution aurait sans doute permis de réduire une fracture avec déplacement.
Après 25 minutes, les effets sont toujours présents et ont été jugés satisfaisants ; aucune dépression marquée de la respiration ne fut observée.
- “REVIVON”** : Effets immédiats par la voie intra-veineuse ; la respiration devient très ample et s’accélère ; l’animal est pleinement conscient, il se relève 5 minutes après l’injection mais sa démarche est encore ataxique.
La myorésolution et l’analgésie disparaissent rapidement.

• • •

Chien 7 — Chien genre Berger âgé de 3 mois et demi ; 8,5 Kgs.
 Diète depuis 12 heures.
 Intervention : amputation des ergots.

	Rythme respiratoire (par minute)	Rythme cardiaque (par minute)	Clinique
Période témoin	Polypnée	80	L'animal est agité
To = Fin injection "IMMOBILON"		76	Se couche en décubitus latéral après une minute.
To + 5 mn	60	72	"Anesthésie vigile", légère excitation : il lève la tête à intervalles réguliers.
To + 10 mn	22 superficielle	72	Calme : analgésie et Myorésolution Myosis et procidence du corps clignotant.
To + 15 mn	28	72	Excellente myorésolution et sédation.
To + 25 mn	27	80	Amputation du 2ème ergot. Analgésie de qualité moyenne.
T ₁ (To + 30 mn) Fin Injection de "REVIVON"			
T ₁ + 1 mn	22 ample	160	Disparition du corps clignotant, le regard s'anime.
T ₁ + 5 mn	22 ample	184	Lève la tête, paraît éveillé
T ₁ + 10 mn	25	160	Légère sédation, frissonne.
T ₁ + 45 mn	24 régulière	170	Tente de se relever : ataxie, frissonne.

TABLEAU IV

Effets du couple "IMMOBILON" – "REVIVON" chez le chien non anesthésié (l'animal a reçu 0,55 ml/10 kgs d' "IMMOBILON" et de "REVIVON" par la voie intraveineuse).

CHAPITRE III

DISCUSSION DES RESULTATS

I - DEPRESSION RESPIRATOIRE :

Elle s'installe dès l'injection I.V. de l'association Etorphine-Méthotriméprazine. L'injection de "REVIVON" compense immédiatement cet effet et stimule le rythme et l'amplitude respiratoire. Nous sommes en présence d'un effet morphinique bien que la respiration de type Cheynes-Stockes soit rarement observée ; le "REVIVON" se comporte comme un antagoniste compétitif extrêmement spécifique.

Malgré la dépression respiratoire systématique, nous n'avons jamais observé de cyanose.

II - EFFETS CARDIOVASCULAIRES :

L'injection d' "IMMOBILON" s'accompagne d'une hypotension marquée, d'une vasodilatation et d'une bradycardie. Ces effets ne sont pas des effets vagomimétiques puisqu'ils sont observés chez un chien bivagotomisé et chez un autre ayant reçu 1 mg/kg d'atropine. Il s'agit donc d'effets sympatholytiques ; ceux-ci n'étant pas abolis par l'injection de "REVIVON" peuvent être attribués vraisemblablement à la méthotriméprazine. On sait en effet que les tranquillisants phénothiaziniques ont une action sympatholytique prononcée.

Malheureusement, nous n'avons pas pu analyser séparément les effets de chaque composant de l' "IMMOBILON".

III- REACTIVITE ORGANOVEGETATIVE :

A - EXCITABILITE VAGALE : elle est peu modifiée par l'injection d' "IMMOBILON" il semble donc que l'association Etorphine-Méthotriméprazine (tranquillisant phénothiazinique associé à l'Etorphine pour ses effets vagolytiques) ne possède pas d'action vagolytique marquée ; il est probable que l'action vagolytique de la méthotriméprazine est compensée par les effets vagomimétiques de l'Etorphine.

Une fois le "REVIVON" injecté, l'animal est sous l'influence du tranquillisant seul dont les effets parasympatholytiques atténuent encore l'excitabilité vagale.

B - REFLECTIVITE SINOCAROTIDIENNE : nous avons constaté qu'elle est presque abolie par l'injection d' "IMMOBILON" ; cet effet durable et non compensé par le "REVIVON" est probablement dû à l'effet sympatholytique de la Méthotriméprazine.

Il semble donc que la réactivité organovégétative des chiens soumis à l'action du couple "IMMOBILON" — "REVIVON" soit très déprimée, le principal responsable étant la Méthotriméprazine, tranquilisant à action sympatho et parasympholytique associé à l'Etorphine dans l' "IMMOBILON" et dont l'activité persiste après l'injection de "REVIVON".

IV- ASPECT CLINIQUES :

Nous n'avons pu en juger que sur 5 chiens : ceux qui n'ont reçu aucune médication avant l'injection d' "IMMOBILON".

Nous retiendrons quelques aspects qui mériteraient d'être étudiés sur un plus grand nombre d'animaux :

A - LA SEDATION : on parle aussi d' "anesthésie vigile". Cette sédation est de bonne qualité et s'installe sans phase d'excitation 2 minutes après l'injection d' "IMMOBILON" ; elle est durable et reste excellente après 30 minutes.

Les signes cliniques utilisés pour juger de la profondeur de la narcose en anesthésie générale ne sont pas applicables ; le réflexe palpébral est fortement déprimé, la cornée reste insensible et la pupille est en myosis complet, le pincement des coussinets plantaires entraîne une rétraction du membre dans la moitié des cas.

L'animal s'éveille dès l'injection de "REVIVON" et tente de se lever environ 5 minutes après ; il présente ensuite une sédation légère due à la Méthotriméprazine.

B - L'ANALGESIE : a pu être appréciée à l'occasion de 3 types d'intervention :

- ♦ incision cutanée et suture (4)
- ♦ réduction de fracture (6) et (10)
- ♦ amputation des ergots (7).

Elle a été jugée excellente sauf pour le chien 7 pour lequel elle était de qualité moyenne.

Des expérimentations sont en cours pour apprécier l'action analgésique à l'occasion de différentes interventions, en particulier pour savoir si la laparotomie est possible. La sensibilité douloureuse réapparaît dès l'injection de "REVIVON".

C - MYORESOLUTION : apparaît extrêmement rapidement après l'injection d' "IMMOBILON". Elle est de qualité comparable à la relaxation obtenue en utilisant les Barbituriques. La myorésolution est le dernier effet à disparaître à la suite de l'injection de "REVIVON".

(Ceci explique en partie la démarche ataxique).

D - REMARQUES :

- ♦ L'INTUBATION est facile dès que l' "IMMOBILON" a été injecté ; elle devient impossible lorsque l'animal a reçu l'injection de "REVIVON". L' "IMMOBILON" pourrait donc constituer un moyen d'induction en Narconeuroleptanalgie.
- ♦ Les chiens de moins de 4 mois semblent présenter une détoxication relativement lente de l' "IMMOBILON" et la sédation reste appréciable après injection de "REVIVON".

...

CONCLUSION

Une expérimentation portant sur un plus grand nombre d'animaux est actuellement en cours ; nous présentons ici les résultats obtenus sur 10 chiens. L'étude pharmacologique du couple "IMMOBILON" – "REVIVON" nous a permis de montrer que l'Etorphine a un profil pharmacodynamique voisin de celui de la Morphine ; nous n'avons pas observé d'effets secondaires indésirables : la dépression respiratoire est présente mais elle est mineure et l'Etorphine ne possède pas d'effets émétisants. Le "REVIVON" est un antagoniste compétitif extrêmement spécifique et rapide. Nous avons effectué quelques observations cliniques sur des chiens neuroleptanalgiés à l'aide de l' "IMMOBILON" ; cette association Etorphine-Méthotriméprazine semble très pratique et efficace. Cette neuroleptanalgie réversible par le couple "IMMOBILON" – "REVIVON" Reckitt constitue une acquisition majeure en Anesthésiologie Vétérinaire.

★ ♦ ★

CONCLUSIONS

Durant les 15 dernières années, de nombreux travaux ont eu lieu qui visaient à mettre au point la méthode idéale d'Immobilisation des Grands Mammifères sauvages. C'est en Afrique Australe qu'ont eu lieu la plupart des expérimentations et parmi les biologistes ayant participé aux grandes réalisations, nous citerons les noms de U. de V. PIENAAR, E. YOUNG, H. EBEDÉS, M. KEEP, HANKS et surtout A.M. HARTHOORN. Avec d'autres, ces chercheurs ont permis l'élaboration des techniques utilisées aujourd'hui dans le monde entier.

En 1972, le responsable d'une étude biologique en brousse et le vétérinaire de jardin zoologique ont à leur disposition des agents pharmacodynamiques permettant la "Contention chimique", sans danger pour les animaux et pour l'opérateur : les animaux sauvages peuvent désormais bénéficier pleinement des progrès de la Médecine Vétérinaire.

Nous avons décrit en détail les divers procédés d'Immobilisation ; parmi eux, l'intéressé devra savoir choisir judicieusement. A l'issue de cette étude, 3 remarques essentielles méritent d'être faites :

- 1 — L'utilisation des Agents Paralysants (Nicotine, Succinyl-choline, "Flaxédil") doit être abandonnée.
- 2 — De grands espoirs peuvent être fondés sur l'association Tilétamine (C.I.-634) + C.I.-716 (Tranquillisant non phénothiazique). Ce composé est actuellement expérimenté aux Etats Unis et permettra sans doute de résoudre les problèmes que pose l'Immobilisation des Carnivores sauvages.
- 3 -- La technique de choix chez les Ongulés sauvages est représentée par l'association d'un analgésique puissant (Etorphine ou Fentanyl) avec l'un des tranquillisants suivants (Largactil, Azapérone ou "Rompun").

Ces associations permettent d'instaurer un état de Neuroleptanalgie, réversible par un antagoniste spécifique (Nalorphine ou Cyprénorphine).

Dans les espèces domestiques, l'association Etorphine - Méthotriméprazine et la Diprénorphine constituent le couple "IMMOBILON"—"REVIVON"* récemment commercialisé en ANGLETERRE et qui semble du plus haut intérêt.



* Small Animal.

Vu, le Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON,

Mr. le Professeur J. FROGET

Vu, le Président de l'Université Claude Bernard,
Pour le Président,
Le Premier Vice-Président de l'Université,
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

R. TOURAINE

Le Professeur Responsable de l'Ecole Nationale Vétérinaire,

J. BOST

Le Président de la Thèse

G. FAUCON

Vu et permis d'imprimer,
Lyon, le 17 novembre 1972.

BIBLIOGRAPHIE

ABBOT (A.V.H.G.), JONES (D.M.) et MANTON (V.J.A.).

(1970). The use of Immobilon.

Vet. Rec; 87 : 701 - 702.

* ABLES (E.D) et ABLES .

(1969). Field immobilisation of free ranging impala in Northern Kenya.

East African Wildlife Journal. 7; 61-66.

ADAMS (A.J.).

(1970). The use of Immobilon..

Vet. Rec ; 87 : 560.

AMERICAN ASSN OF ZOO VETERINARIANS .

(1967). M 99 dosage survey. Mimeo Gray, C. Washington National Zoo, Washington.

ANDERSON (C.F).

(1961). Anesthetizing deer by arrow.

J. Wildl. Mgmt. 25(2) : 202 - 203.

* ANONYME.

(1963). Tranquilize or anesthise. Paxarms, Ltd Timaru,

New-Zealand Advertising brochure, 16 pages.

BAKER (I.D.) et PRICE (c.J.) .

(1970). The use of Immobilon.

Vet. Rec ; 87; 763 - 764.

BARNES (V.G. Ir).

(1965), Activities of black bears in Yellowstone National Park. Colo. Coop.

Wildl. Res. Unit Quart Rept. 19 (2). 8-20.

BASSON (P.A.) and HOFMEYR (J.M.).

(1972). Mortalities associated with wildlife capture operations. Specialised University course on Wildlife Capture Techniques and general husbandry. ONDERSTPOORT

(South-Africa). 24 th- 28 th. July 1972.

* BECK (C.C.) .

(1971). Chemical restraint of Exotic Species. Presented at the 1971 American Association

of Zoo Veterinarian Annual Convention in Honolulu, Hawaii; October. 25-27, 1971 (81 pages).

- * BECK (C.C.).
(1972). Vetalar, Its role in Veterinary Anesthesia For presentation at the forty-first annual Conference for Veterinarians Sponsored by the Louisiana State University and the cooperative Extension Service.
Baton Rouge, Louisiana. January 24, 25 and 26, 1972. 10 pages.
- * BEHREND (D.F.).
(1965). Notes on field immobilisation of white tailed deer with nicotine.
J. Wildl. Mgmt. **29** (4) : 889 - 890.
- BENNETT (R.R.), TILLOTSON (P.J.).
(1969). Cyclohexanone as an Anesthetic for the leopard and the Bengal tiger.
J.A.V.M.A. **155** (7) 1098.
- BENNETT (R.R.), ZYDECK (F.), WILSON (R.).
(1971). Tiletamine Anesthesia of a Siberian tiger and a lion.
J.A.V.M.A. **159** (6) : 620.
- * BENTLEY (K.W.) et HARDY (D.G.).
(1963). New potent analgesics in the morphine series.
Proc. Chemic. Soc. **220**.
- * BENTLEY (K.W.).
(1964). The relief of pain, the search for the ideal analgesic.
Endeavour. **23**, (89) : 97 - 101.
- * BENTLEY (K.W.), BOURA (A.L.A.), FITZGERALD (A.E.), HARDY (D.G.) et Mc COUBREY (A.).
(1965). Compounds possessing Morphine-Antagonising or powerful Analgesic properties.
Nature. **206**, 102 - 103.
- * BENTLEY (K.W.) et HARDY .
(1967). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine thébaine group. I. Ketones derived from 6,14 endo-éthéno-tétrahydrothébaïne.
J. Amer. Chem.Soc. **89**; 3267.
- * BENTLEY (K.W.), HARDY (D.G.) et MEEK (B.).
(1967). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thébaïne group . II. Alcohols derived from 6,14. endoetheno and 6,14 - endo-éthénotétrahydrothebaïne.
J.Amer. Cem. Soc. **89** : 3273.
- * BENTLEY (K.W.) et HARDY (D.G.).
(1967). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thébaïne group IV. Acid catalized rearrangements of alcohols of the 6,14-endo-éthénotétrahydrothébaïne series.
J. Amer. Chem. Soc. **89** : 3293.
- * BENTLEY (K.W.), HARDY (D.G.), HOWELL (C.F.), FULMOR (W.), LANCASTER (J.W.) BROWN (J.J.), MORTON (C.O.) et HARDY (R.A.J.).
(1967). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine thébaine group. V. Derivatives of 7,8-Dihydrocyclohexano (1', 2' : 8, 14) codéinone.
J. Amer. Chem. Soc. **89** : 3303.

* BENTLEY (K.W.), HARDY (D.G.), CROCKER (H.P.), HADDLESEY (D.I) et MAYOR (P.A.) .

(1967). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine thebaine group. VI. Base catalysed rearrangements in the 6,14 -endo-ethenotetrahydrothebaine series. *J. Amer. Chem. Soc.* **89** : 3312.

BENTLEY (K.W.) et LEWIS (J. W).

(1968). The relationship between structure and activity in the 6,14 -endo-ethenotetrahydrothebaine series of analgesics, Part II ; Minutes of the 30th Meeting 19-20 Février 1968. Comitee on the Problems of Drug Dependence ; Appendix 22 ; 5454-5461.

BENTLEY (K.W), HARDY (D.G.), LEWIS (J.W), READHEAD (M.J) et RUSHWORTH (W.I) (1969). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine thebaine group. Part. VIII. 7-alkyl-6,14 endoethenotetrahydrothebaine and related compounds. *J. Chem. Soc. (Part C)* : 826,

BENTLEY (K.W), CROCKER (H.P), WOLSER (R), FULMOR (W) et MORTON (G.O). (1969). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. Part IX- A novel aromatisation during Hofmann degradation. *J. Chem. Soc. (Part C)* : 2225.

BENTLEY (K.W.) ,HARDY (D.G.), MEEK (B), TAYLOR (J.B.), BROWN (J.J.) et MORTON (G.O.). (1969). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine- thebaine group. PartX Furtheracid catalysed rearrangements of alcohols in the 6,14 endoethenotetrahydrothebaine series. *J. Chem. Soc. (Part C)*. : 2229.

BENTLEY (K.W.) et MEEK (B).

(1969). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine- thebaine group. Part XI. The base-catalysed rearrangements of dihydrothebaine quinone. *J. Chem. Soc. (Part C)* : 2223.

BENTLEY (K.W.) , HARDY (D.G.) et SMITH (A.C.B.).

(1969). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. Part XII. Derivatives of 7-ámino-6,14-endothenotetrahydrothebaine . *J. Chem. Soc. (Part C)*. : 2235.

BENTLEY (K.W.), BOWER (J.D.), LEWIS (J.W.), READHEAD (M.J.) et SMITH (A.C.B.). (1969). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. Part XIII. 7 aminoethyl -6,14-endothenotetrahydrothebaine. *J. Chem. Soc. (Part C)'* : 2237.

BENTLEY (K.W.), BOWER (J.D.) et SMITH (A.C.B.).

(1969). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphinethebaine group. Part XIV. Substitution in the aromatic nucleus in derivatives of 6,14 endoethenotetrahydrothebaine. *J. Chem. Soc. (Part C)* : 2241.

BENTLEY (K.W.), HARDY (D.G.) et MAYOR (S.A.).
(1969). Novel anagèsics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. Part XV. -The ozonolysis of derivatives of 6,14 -endoethenotetrahydrothebaine .
J. Chem. Soc. (Part C) : 2385.

BENTLEY (K.W.), BOWER (J.D.) et LEWIS (J. W.).
(1969). Novel anagesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group.
Part XVI. Some derivatives of 7,8 dihydro-6,14 endoethenomorphine.
J. Chem. Soc. (Part C) : 2569 - 2572.

BLACK (H.C.), HEWITT (O.H.), SEVERINGHOUS (C.W.).
(1959). Use of drugs in handling black bears .
N. Y. Fish and Game J. **6** (3) : 179 - 203.

* BLANE (G.F.), BOURA (A.L.A.), FITZGERALD (A.E.) et LISTER (R'E.).
(1967). Actions of Etorphine Hydrochloride (M99). A potent morphine like agent .
Brit. J. Pharmac. Chemotherap. **30** : 11 -22.

* BLANE (G.F.) et DOBBS (H.E.).
(1967). DISTRIBUTION OF TRITIUM LABELLED ETORPHINE (M 99) and dihydromorphine in pregnant rats at term.
Brit. J. Pharmac. Chemotherap. **39** : 166 - 172.

BLANE (G.F.).
(1967). Blockade of bradykinin -induced nociception in the rat as a test for analgesic drugs with particular reference to morphine antagonists.
J. Pharm. Pharmac. **19** :367.

* BLANE (G.F.).
(1967). Oxygen consumption in the new born rat and the effects of mate maternally administered analgesics.
Brit. J. Pharmc. Chemotherap. **30** (3) : 478.

* BLANE (G.F.), BOURA (A.L.A.) et DOBBS (H.E.).
(1967). Absorption of Etorphine (M99 Reckitt) and dihydromorphine from the buccal cavity.
J. Labelled compounds, **3** (Suppl 2) : 490.

* BLANE (G.F.).
(1967). Absence of respiratory depression in the new-born rat after maternal administration of Etorphine by the sublingual route.
J. Pharm. Pharmac. **19** : 781 - 782.

BLANE (G.F.) et DUGDOLL (D).
(1968). Interactions of Narcotic antagonists and narcotic analgesics.
J. Pharm. Pharmac. **20** : 547 - 552.

BLANE (G.F.) , BOURA(A. L.A.) et DOBBS (H.E.).
Neuroleptanalgesia in the dog caused by the interaction of Etorphine with methotriméprezine.
J. Physiol. **196** : 26 - 27.

- * BLANE (G.F.) et ROBBIE (D.S.) .
(1969). Trials of Etorphine Hydrochloride (M 99 Reckitt) in carcinoma pain : preliminary report.
Brit J. Pharmacol. **39** (1) : 252.

- BONNER (W.B.), KEELING (M.E.), VAN ORMER (E.T), HAYNIE (J.E.).
(1971). Ketamine Anesthesia in Chimpanzees and other great Ape species.
Presented at Am. Vet. Med. Assoc. Meeting, Detroit, Michigan, July 1971.

- * BORDET (R), BOIVIN (R), PIQUEREAU (M) et SEVESTRE (J).
(1967). Anesthésie générale avec le Sernylan chez le chat et le singe.
Receuil. Méd. Vét. **143** : 399 - 409.

- * BOST (J), Mc CARTHY (L.E.), COLBY (E.D.) et BORISON (H.L.).
(1968). Rumination in sheep : effects of Morphine, Deslanoside and ablation of Area Postrema.
Physiology and Behaviour. **3** : 877 - 881.

- * BOST (J), BOIVIN (R) et RIBOT (J).
(1969). Effets de la Morphine et de l'Apomorphine sur le comportement alimentaire du jeune agneau.
Bull. Soc. Vet. et Méd. Comparée, LYON, **71** : 277 - 282.

- BOURA (A. L.A.) et FITZGERALD (A.E.).
(1966). The pharmacology of N-(cyclopropylmethyl) -19 - isopentyl nororvinol hydro-chloride
A patent long lasting central depressant.
Brit. J. Pharmac. Chemotherap., **26** : 307.

- * BOYD (R.J.)-
(1962). Succinylcholine chloride for immobilisation of Colorado mule deer.
J. Wildl. Mgmt. **26** (3) : 332, 333.

- BREE (M.M.).
(1971). Clinical use of Tiletamine (CI -634) as an Anesthetic in Six Nonhuman Primate Species.
Presented at Am. Vet. Med. Assoc. meeting, Detroit , Michigan. July 19 -22, 1971.

- * BUCK (N), FRY (F), GREEN (C), GWYNN (R), KEEN (P) et COLL.
The use of Thiambutène, Phencyclidine, Hyoscine mixture for the immobilisation of the topi and the hippopotamus.
Vet. Rec. **75** (24) : 630 - 633.

- * BUECHNER (H.K), HORTHOORN (A.M.) et LOCK (J.A.).
(1960)a. Control of African wild animals.
Nature **185** (4705) : 47 - 48.

- * BUECHNER (H.K.), HARTHOORN (A.M.) et LOCK (J.A.).
(1960 b/). Immobilizing Uganda kob with Succinyl choline chloride.
Can. J. of Comp. Med. and Vet. Sci., **24** (11) : 317 - 325.

- * BUECHNER (H.K.), HARTHOORN (A.M.) et LOCK (J.A.) .
(1960/c). Recent advances in field immobilization of large animals with drugs.
Trans.N. Amer. Wildl. Conf. **25** , 415 - 422.

BUYS (A.C.).

(1972). Operator dangers associated with the use of immobilisation, drugs accidents and emergency treatments.

Wildlife Capture techniques and general husbandry. 24 - 28th July 1972.

CAMPBELL (D), MASSON (A.H.B), NORIS (W), and REID (J.M.),

(1966). The clinical evaluation of narcotic and sedative drugs.III. An evaluation of M. 183. *Brit.J. Anaesth.*, **38** : 603 - 609. Onderstepoort (South-Africa).

* CONDY (J.B.).

(1964). The capture of black rhinoreros (*diceros bicornis*) and buffalo (*Syncerus caffer*) on Lake Kariba.

Rhodesian Journal of Agricultural Research, **2** , N° 1.

COPPOCK (R.W.), CONNER (G.H.), BECK (C.C.), OTT (B.S.).

(1971). The drug (C I -744) used as a general anesthetic for surgery of Sheep and Calves.

Presented at Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. meeting , NEW -YORK City, October 11-15 ,1971.

COWAN (A), LEWIS (J.W.), and MACFARLANE (I.R.).

(1971). Analgesics and dependance studies with Oripavine partial agonists.

Paper read to the British Pharmacological Society, OXFORD.

COWIE (A.L.), KOSTERLITZ (H.W.) and WATT (A.J.).

(1968). Mode of action morphine like drugs on autonomic neuroeffectors.

Nature, **220**.

* CRAIGHEAD (J.J.), HORNOCKER (M), WOODGARD (W) et CRAIGHEAD (F.C.)

(1960). Trapping, immobilizing and color-marking grizzly bears.

Trans; N. Amer. Wildl and Nat. Res. Conf. **25** : 347 - 363.

* CRITTAL (J.L.W) and SMITH (J.R.).

(1972). Darting of Pigtail Macaques (*Macaca Menoestrina*) using an Etorphine mixture.

Vet. Rec. **14** (4897) : 409 - 410.

* CROCKFORD (J.A.), HAYES (F.A.), JENKINS (J.H) and FEURT (S.D.).

(1957). Nicotine salicylate for capturing deer.

J. Wildl. Mgmt Nat., **21** : 213 - 220.

* CROCKFORD (J.A.), HAYES (F.A.), JENKINS (J.H.) and FEURT (S.D).

(1957). Field application of nicotine salicylate for capturing deer.

Trans. N. Amer. Wildl. Conf. **22** : 579 - 583.

* CROCKFORD (J.A.), HAYES (F.A), JENKINS (J.H.) and FEURT (S.D).

(1958). An automatic projectile type syringe.

Vet. Med., **53** (2) : 115 - 119.

* CROOKS (J.L.), WHITLEY (H), JENKINS (J.T.) and BLANE (G.F.).

(1970). The use of a new analgesic -tranquillizer mixture in dogs.

Veterinary record, **87** : 498 - 502.

CULLEN (C.S.).

(1971). The use Immobilon.
Veterinary record, **87** : 668 - 669.

* DANIEL (Marie) and LING (C.M.).

(1972). The effect of an Etorphine-Acepromazine mixture on the heart rate and blood pressure of the horse.
Vet. Record. **90** : 336 - 339.

* DENNEY (R.N.).

(1965 a). Immobilization and tranquilization studies on Colorado deer and elk, Colo, Game, Fish and Parks Dept. Job Compl. Rept. W - 38 R - 18.
July, Part I p. 5 -22.

* DENNEY (R.N.).

(1965 b). Neckbanding elk from an helicopter. Colo. Game, Fish and Parks. Dept. Job Compl. Rept. W - 38 - R - 19 - July, Part III, p 269 - 276.

* DENNEY (R.N.).

(1966). Neckbanding techniques with the helicopter. Trans. W. Assn. Game and Fish Comm. **46** : 134 - 141.

DENNEY (R.N.).

(1969). Black Rhinoceros immobilization utilizing a new tranquilizing agent.
East Africa Wildlife Journal, **7** : 159 - 165.

DENNEY (R.N.).

African Mammals immobilized successfully with Etorphine Hydrochloride agent.
(M-99) - Pers. Comm. (1 table).

* DENNEY (R.N.) and HARTHOORN (A.M.).

(1971). Bayer Va 1470 (Rompun) for the restraint and capture of wild animals and for domestic stock. (Non publié).

* DENNEY (R.N.) and BRUCE GILL (R.).

(1970). Annotated bibliography on Mammal Immobilisation with drugs. Special report n° 5 -Colorado Division of game, Fish and Parks. Game research section. 28 pages ; 150 résumés de publications.

DEVENPORT (F.).

(1961). Syringe projection experiments on Wind Cave Bison.
Wind Cave Nat. Park, Memo, 5 pages (typed).

* DESLIENS (M).

(1969). Contribution à la pratique du diagnostic de la rage canine.
Capture, observations et autopsie d'un canidé suspect.
Thèse Doct. Vétérinaire LYON.

DOBBS (H.E.)

(1968). Effects of Cypronophine (M-285) a morphine, antagonist, on the distribution and excretion of Etorphine (M.99) a potent morphine like drug.
J. Pharmacol. Exp. Therap. **160** (2) : 407 - 414.

DOBBS (H.E.) and HALL (J.M.).

(1969). Metabolism and biliary excretion of Etorphine (M.99) (Reckitt), an extremely potent Morphine like drug. Proceeding of the European Society for the study of drug toxicity. Excerpta Medica International Congress Series, N° 181. Sensitization to drug.

* DOBBS (H.E), BLANE (G.F.), and BOURA (A.L.A.).

(1969). Uptake of Etorphine and Dihydromorphine after sublingual and intra-muscular administration.

European Journal of Pharmacology , 7 : 328 - 332.

DOBBS (H.E).

(1971). The role of liquid scintillation counting in the investigation of M99 (Reckitt) a revolutionary veterinary drug.

Organic Scintillators and Liquid Scintillation Counting.

Publ. Academic Press. (1971) ; 669 - 682.

* EBEDES (H.).

(1966). Notes on the Immobilization and biology of zebra (*Equus Burchelli Antiquorum*) in the Etosha Game Park, S.W. Afr.

J.S.Afr. Vet. Med. Ass. 37 (3) : 299 - 303.

* EBEDES (H).

(1969). Notes on the Immobilization of Gemsbok (*Oryx Gazella*) in South West Africa using Etorphine Hydrochloride (M99).

Madoqua . I : 35 - 45.

* EBEDES (H).

(1970). The use of Sernylan as an Immobilizing agent and Anesthetic for wild Carnivorous Mammals in South West Africa.

Madoqua . II : 19 - 25.

* EBEDES (H).

(1971). The capture of Plain zebra (*Equus Burchelli Antiquorum*, Smith 1841) with M.99 (Reckitt) and tranquilizers in Etosha National Park.

Madoqua-Ser. I (3) : 67 - 76.

* EBEDES (H).

(1971). The use of Sernylan to Immobilize South West Africa Felidae.

EBEDES (H).

(1972) Drug Immobilization of wild Carnivorous *Congrès sur les méthodes de captures d'animaux sauvages*. Ondersteport (Afrique du Sud). 24 - 28 Juillet 1972.

EBEDES (H).

(1972). Immobilization of Gemsbok with M99 and Fentanyl (sous-presse).

* ERICKSON (A.W).

(1957). Techniques for live trapping and handling black bears.

Trans.N. Wildl. Conf. 22: 520 - 543.

- * ERIKSEN (E).
(1968). Medikamentel immobiliserin og faengsling af dyr
I. Teknik og medikamenter.
II. Indgangning af vilde knier og hjorte.
III. Sedation af anesthesi af zoo dyr,
Soertrykt af Nordisk Veterinoermedicin, **20** : 499 - 510, 576 - 581 og 657 - 679.
- * FENN (H'S.) and SEDGWICK (C.J.).
(1969). Immobilization and Removal of retained placenta in the wild Gnu (Wildbest).
Afr. Vet. (1969) **23** : 17 - 18.
- * FERNEY (J).
(1966). De l'emploi de la carabine Cap-Shur Palmer pour les injections à distance chez les animaux.
Bull. Soc. Sci. Vet. et Med. Comparée LYON, **68** : 417 - 426.
- * FIELD (W.E), YELNOSKY (J), MUNDY (J), MITCHELL (J).
(1966). Use of Droperidol and Fentanyl for Analgesia and sedation in Primates.
J.A.V.M.A. **149**, (7) : 896 - 901.
- * FLETCH (A.L), WOBESSER (G), and KARSTAD (L).
(1967). The use of Etorphine (M.99) and Cyprenorphine (M.285) for immobilizing
of white tailed deer (*Odocoileus virginianus*)
Unpublished report F.A.O. 1967.
- * FLOOK (D.R.), ROBERTSON (J.R), HERMANRUDE (O.R) and BUECHNER (H.K).
(1962). Succinylcholine chloride for Immobilization of North American elk.
J. Wildl. Mgmt. **26** (3) : 334 - 336.
- FLYGER (V), SMITH (M.S.R.), DAMM (R.L) and PETERSON (R.S.).
(1965). Effectsof three Immobilizing drugs on Weddal seals.
J. Mamm. **46** (2) : 345 - 347.
- FLYGER (V), SCHEIN (M.W.), ERICKSON (A. W.) and LARSEN (I).
(1967). Capturing and andling polarbears : a progress report on polar bear ecological
research.
Trans. 32 nd North American Wildlife and natural Resources Conference.
March 13th - 15th, 1967, pp. 107 - 119.
- FULMOR (W), LANCASTER (J.E.), MORTON (G.O), BROWN (J.J), HOWELL (C F) and
HARDY (R.A.J.).
(1967). Nuclear magnetic resonance studies in the 6,14 -endothenotetrahydrothebaine deries.
J.Amer. Chem. Soc. **89** : 3322 - 3330.
- * GASS (H).
(1970). Parke-Sernyl (Phenicyclidine) used in lions -
Kleintier - Prax, **15** : 66.
- GARDNER (P.L).
(1971). The use of Immobilon in pigs.
Veterinary record, **89** (5) : 148.

- * GAUKLER (A) and KRAUS (M).
(1970). Zur Immobilization von Wild wiederkaxern mit Xylazin (bay-Va 1470).
Der Zoologische 38 : 37 - 46.

- GEOTZ (R.H.).
(1955). Curare "spiked" bullet in giraffe .*Time* 66 (11) : 65.

- GILBERT (J.N.T.) and SHARP (L.K.).
(1971). Extremely potent analgesics / Oripavine Derivatives
"Pharmaceuticals" 1971, 49 - 52.

- GLENN (J.L.), STRAIGHT (R) and SNYDER (C.C).
(1971). The clinical use of 2- (0- Chlorophenyl) - 2- (Methylamino) Cyclohexonone
Hydrochloride (Ketami ne HCL - CI - 581) as an Anesthetic agent for snakes.
Submitted to *Am. J. Vet. Res.* 1971.

- GARDOCKI (J.F), YELNOSKY (J.), KUEHN (W.F.), and GUNSTER (J.C.).
A study of the interaction of Nalorphine with Fentanyl and Innovar.
Toxicol. Exptl. Pharmacol. 6 : 593 - 601.

- GORDON (D.F.).
(1966). A brief history of drug capture. Colo. Game, Fish and Parks.
Dept. Game Inform. Leaflet. N° 36. 4 pages.

- * GRAHAM - JONES (O) .
(1964). Restraint and anesthesia of some captive wild animals.
Veterinary record, 76 (44) 1216 - 1248.

- GREEN (H).
(1963). New techniques for using the Cap-Chur gun.
J. Wildl. Mgmt. 27 (2) : 292 - 296.

- * HALL (L.W.).
(1971). The strong Analgesics .in "Veterinary Anesthesia and Analgesia"
7 th Edition, 1971, publ. Bailliere, Tindall and Cassell. LONDON.

- * HANKS (J).
(1967). Crossbow darting . Animals - *The International Wildlife Magazine* : 248.

- * HANKS (J).
(1967). The use of M.99 for the Immobilisation of the Defassa Waterbuck (Kobus Defassa
Penricei).
East Africa Wildl. Journal. 5 : 96 - 105.

- * HANKS (J) and DOWSETT (R.J.).
(1969). The use of Etorphine (M.99) for the Immobilisation and translocation of the Puku
(Kobus vardonic).
The Puku , Occ. Papers Dept of Wildlife, Fisheries and National Parks, Zambia, 5 : 123-130.

- * HARPER (J.A.)
(1964). Succinylcholine chloride for Immobilisation of Roosevelt elk in Southern Oregon. Ore. State Game Comm. 17 p. (mimeo).
- * HARPER (J.A.)
(1965). Immobilisation of Roosevelt elk by Succinyl choline chloride.
J. Wildl. Mgmt. 29 (2) : 339 - 345.
- * HARTHOORN (A.M), LOCK (J.A) and MACKEAND (J).
(1960). Translocation of wild animals as a means of game control.
Nature 187, (4736) : 518.
- * HARTHOORN (A.M).
(1960). Methods of control of wild animals with the use of drugs with special reference to Therapeutic and Veterinary aspects.
Int. Zoo YearBook 11 : 302 - 307.
- * HARTHOORN (A.M) and LOCK (J.A.).
(1960). The rescue of Rhinoceros from kariba Dam.
Journ. Fauna. Pres. Soc. 5 : 352 - 355.
- * HARTHOORN (A.M) and LOCK (J.A).
(1961). Advances in the use of muscle relaxing drugs for Immobilization and handling of larger land animals.
J. Small. Anim. Pract. 2 : 163 - 169.
- * HARTHOORN (A.M), LOCK (J.A) and LUCK (L.P).
(1961). Handling and Marking of wild African elephants (*Loxodonta Africana*) with the use of the drug immobilizing technique-a preliminary report.
Brit. Vet. J. 117 : 87 - 91.
- * HARTHOORN (A.M.)
(1962). The use of a Neuromuscular blocking agent on domestic cattle.
Vet. Record. 74 (13) : 395 - 397.
- * HARTHOORN (A.M.).
(1962). On the use of Phencyclidine for Narcosis in larger animals.
Vet. Record. 74 , : 410 - 411.
- * HARTHOORN (A.M).
(1962). Capture of the white (square-lipped) rhinoceros, (*Ceratotherium simum simum*) (Burchell) with the use of drug Immobilisation technique.
Can. J. Comp. Med. 26 (9) : 203 - 208.
- * HARTHOORN (A.M.).
(1962). Producing "twilight" sleep " in large wild mammals.
J. Amer. Vet. Med. Assn. 141 (12) : 1473.

- * HARTHOORN (A.M.) and LUCK (L.P.).
(1962). The handling and marking of the wild East African elephants (*Loxondonta Africana*) with the use of the drug immobilizing technique -second preliminary report.
Bfit. Vet. J. (1962) 118 : 526 - 530.
- * HARTHOORN (A.M.).
(1962). Translocations as a means of preserving wild animals.
Oryx. 6 (4) 215 - 227.
- * HARTHOORN (A.M.).
(1962). The capture and relocation of the White (Squarred Lipped) Rhinoceros (*Ceratotherium Simum Simum*) using drug immobilizing techniques , at the umfolozi Game Reserve Zululand. Natal.
J. Natal Parks Board. 2 (2) : 1-9.
- * HARTHOORN (A.M.).
(1963). Modern trends in animal health and husbandry. Ataractic. Hypnotic and Narcotic mixtures for the capture and handling of large wild animals.
Brit. Vet. Journ. 119 : 47 - 63.
- * HARTHOORN (A.M.)
(1963). Neuroleptic Narcosis : Approach to Anesthesia in large animals.
Nature 198 :1116.
- * HARTHOORN (A.M.).
(1963). The value of Neuroleptic Narcosis in restraint, compared with that of Anesthesia, sedation or paralysis. Proc. Symp. African Mammals Zool. Soc. S. Africa. Capetown 1963.
- * HARTHOORN (A.M.) and CAMPBELL (H).
(1963). The capture and Anesthesia of the African Lion in his natural environment.
Vet. Rec. 75 (10) : 275 - 6.
- * HARTHOORN (A.M.). and PLAYER (I.C).
(1963). The narcosis of the White Rhinoceros . A series of eighteen case histories Proc. Fifth Internat. Symp. Dis. Zoo-animals, Amsterdam, Tijdschr. Diergen. 89 :225.
- * HARTHOORN (A.M).
(1965). The tranquilisation and handling of large animals. A field and laboratory study.
2 volumes : 172 pages -9 tables. University College Nairobi . (circulation privée).
- * HARTHOORN (A.M.).
(1965). Application of Pharmacological and physiological principles in the restraint of wild animals. Wildlife Sty Washington, D.C. 20.016.
Wildl. Monograph. (14) : 8 - 78.
- * HARTHOORN (A.M.)
(1965). The use a new Oripavine derivative with potent morphine-like activity for the restraint of hoofed wild animals.
Res. Vet. Sci. 6 (3) : 290 - 299.

- * HARTHOORN (A.M).
(1965). The use a new Oripavine derivative for restraint of domestic hoofed animals.
J.S. Afr. Vet. Med. Assoc. **36** (1) : 45 - 50.
- * HARTHOORN (A.M).
(1969). The husbandry of wild animals. in "A practical guide to the study of the Productivity of Large Herbivores". Blackwell Scientific Publications ; Oxford and Edinburgh - 1969.
- * HARTHOORN (A.M)
(1966). Restraint of Undomesticated Animals.
Journ. Amer. Vet. Med. Assoc. **149** (7) : 875 - 880.
- * HARTHOORN (A.M.).
(1966). The use of drugs in conversation.
Journ. Fauna Preservation Society (Oryx). **8** (4) : 223 - 227.
- * HARTHOORN (A.M.).
(1966). Large animals restraint -a presequasite for conservation and research.
African **2** (7) : 19 - 21.
- HARTHOORN (A.M).
(1966). The problem of to what extend the profession should be involved in Wildlife especially as concerns disease control.
Kenya Veterinary Association Meeting. July 1 st 1966.
- * HARTHOORN (A.M)
(1967). Comparative pharmacological reactions of certain wild and domestic mammals to thebaine derivatives in the M-series of compounds.
Federation Proceedings **26** :1251 - 1261.
- * HARTHOORN (A.M.) and PLAYER (I.C.).
(1967). The pharmacology and chemistry of the M-series of compounds.
Proc. IX . Internat. Symp. on diseases of Zoo animals 135 - 139 . PRAGUE 1967, June.
- * HARTHOORN (A.M.).
(1967). Problems and hazards of chemical restraint in wild animals.
Internat. Zoo Year Book . **8** : 215 - 220.
- * HARTHOORN (A.M.), HARTHOORN (Suzanne) and SAYER (P.D).
(1971). Two field operations on the African Lion (felis leo) :
Vet. Rec. **89** : 159 - 164.
- * HARTHOORN (A.M.)
(1971). Advances in Anesthesiology in Zoo and wild animals (a review of recent advances)
XIX^e Congrès mondial Medec. Vet. MEXICO 1971 in tome 2 : 509.
- * HARTHOORN (A.M.)
(1971). On the use of "Rompun" for Immobilization of Steer and Cows.
(non publié).

- * HARTHOORN (A. M).
(1972). Classification and properties of drugs in common use (45 pages). Communication for the . Specialised University course on Wildlife capture techniques and general Husbandry.
ONDERSTPORT (SOUTH Africa) 24 th - 28 th July 1972,
- * HARTHOORN (A.M)
(1972). Drug immobilisation of other large wild herbivores (i.e buffalo, hippo, rhino, elephant, zebra, etc)... 17 pages.
Communication for the specialised University course on Wildlife capture techniques and general Husbandry.
ONDERSTPORT (South Africa) 24 th - 28 th July 1972.
- HAYES (F.A.), JENKINS (J.H.), FEURT (S.D) and CROSKFORD (J.A).
(1957). Observations on the use of Nicotine for immobilizing semiwild goats.
J. Amer. Vet. Med. Assn. **130** (11) : 479 - 482.
- HAYES (F.A.), JENKINS (J.H), FEURT (S.D). CROCKFORD (J.A)
(1959). The propulsive administration of Nicotine as a new approach for capturing and restraining cattle.
J. Amer. Vet. Med. Assn. **134** (6) : 283 - 286.
- * HEUSCHELE (W.P)
(1961). Immobilization of captive wild animals.
Vet. Med. **56** (E) : 348 - 351.
- * HEUSCHELE (W.P.)
(1961). Chlodiazepaxide for calming Zoo animals.
J. Amer. Vet. Med. Assn. **139** (9) : 996 - 998.
- * HIME (I.M.) and JONES (D.M.).
(1970). The use of Xylazine in captive wild animals, Verhandlungsbericht des XII Int. Symp. Über die Erkrankungen der Zootiere, BUDAPEST, 1970, 143 - 146.
- * HIRST (S.M)
(1966). Immobilization of the Transvaal Giraffe (*Giraffa camelopardalis Giraffa*) using an Oripavine derivative.
J. S. Afr. Vet. Med. Ass. **37** (1) : 85 - 89.
- HIRST (S.M.)
(1972). Transportation facilities and techniques .
Specialised University course on Wildlife Capture techniques and general Husbandry.
ONDERSTPORT (South Africa) 24-28 Juillet 1972.
- HOEKSTRA (T.W.)
(1968). Cap. Chur Syringues modified for easier locating.
J. Wildl. Mgmt. **2** : 626 - 628.
- HONICH (M).
Untersuchungen über die Wirkung von Bay Va 1470 beim Wild.
Verhandlungsbericht des XII Int. Symp. Über die Erkrankungen der Zootiere, BUDAPEST, 1970
153 - 154.

JAINUDEER (M/R)

(1970). The use of Etorphine hydrochloride for restraint of a domesticated Elephants.

J. A. V. M. A. **157** (5) : 624 - 626.

JANSSEN (P.A.J.).

(1962). A review on the chemical features associated with strong morphine like activity
Brit J. Anesthesia **34** :260.

* JANSSEN (Pharmaceutica .

(1969) Animal health Dept. Immobilization and restraint of large wild mammals with Azaperone and Fentanyl.

Brochure 16 pages , 5 photos couleurs.

* JENKINS (J.T), CHARLESWORTH (C), BLAINE (G.F.) and LING (C.M).

(1972). The use of Etorphine-Acepromazine (Analgesic - Tranquillizer)
Mixtures in Horses.

Vet. Rec. **90** : 207 - 210.

* JENKINS (W.L) and KRUGER .

(1972). Modern concepts of the physiological response to stress. 20 pages.

Communication for the Specialised University Course on Wildfile

Capture Techniques and general Husbandry.

ONDERSTPOORT (South Africa) 24 th - 28 th July 1972.

JONES (R.D) and ROTH (H.H).

(1968). Cooperative study of the efficiency of morphine and etorphine (M.99).
in the immobilisation of black rhinoceros (*Diceros Bicornis L.*)

pp. 16. typescript. Wildfile National Parks, Rhodesia.

JONES (D.M)

The immobilisation of cattle and related species. (1971)

Veterinary record **89** 173 - 174.

* JORDAN (W).

(1972). M.99 , alone and in combination in Equine Anesthesia.

Personal Communication, ONDERSTPPORT, 1972.

* KEEP (M.E) and KEEP (P.J).

(1967). Immobilization of Waterbuck.

Vet. Rec. **81** : 552. .

* KEEP (M.E) and KEEP (P.J).

(1968). The immobilization of Eland using new drug combinations.

The Lammergeyer **9** : 18 - 23.

* KEEP (M.E).

(1971). Etorphine hydrochloride antagonists used in the capture of the White Rhinoceros (*cerathoterium simum simum*).

The Lammergeyr 13 February 1971 (Journal of Natal Parks Game and Fish Preservation Board).

- * KEEP (M.E).
(1971). Report upon the Immobilization of White Rhinoceros (*Ceratotherium simum simum*) using Fentanyl (R 4263) (JANSEN Pharmaceutica BEERSE, Belgium).
Circulation privée.
- * KHAMIS (M.Y) and SALEH (M.S').
(1970). Contribution to the use of the Preparation Bay Va 1470 ("ROMPUN") in the Buffalo.
Veterinary Medical Review. 4. : 263 - 273.
- KIDD (A.R.M) , BOUGHTON (E) and DONE (J'T).
(1971). Sedation and Immobilization of cattle in the field.
Veterinary record . June 26 th : 679 - 687.
- * KING (J.M.) and CARTER (B.M).
(1965). The use of the Oripavine Derivative M.99, for the immobilisation of the Black Rhinoceros (*Diceros Bicornis*) and its antagonism with the related compound M.285, or Nalorphine.
East Africa Wildlife Journal, 3 : 19 - 26.
- * KING (J.M) and KLINGEL (H).
(1965). The use of Oripavine derivative M.99, for the restraint of Equine Animals and its antagonism with the related compound M.285.
Res. Vet. Sci. 6 : 447 - 455.
- * KING (J.M.)
(1969). The capture and translocation of the Black Rhinoceros.
East Africa Wildlife Journal 7 : 61 - 66.
- KLOPPEL (G).
(1969). Zur Immobilisation von Zoo und Wildtieren.
Klientier. Prax. 14 : 3 - 207.
- * KROLL (W.R).
(1962). Experience with Sernylan in Zoo Animals.
Internat. Zoo Year Book. 4 : 131-141.
- * KUNTZE (A).
(1967). Neuroleptanalgesia in bears.
Vet. Rec. 80 (8) : 278 - 80.
- LANGREHR (D), MULLER (R).
(1967). Significance of CI - 581 (ketamine) for Anesthesiology in Veterinary Medicine with special attention to Zoo animals.
Proceeding Minth International Symposium on Diseases of Zoo Animals.
PRAGUE 1967 Akademie Verlag, BERLIN.
- * LARSEN (L.H.).
(1963).
Restraint and Anesthesia of Wild animals in captivity.
Australian Veterinary Journal, 39 : 73 - 80.

- * LARSEN (T).
(1966). The trapping and study of polar bears, Spitsbergen 1966.
Polar record, 13 (86) : 587 - 593.
- * LARSEN (T).
(1968). Ecological investigations on the polar bears in Svalbard.
Norsk Polarinstitut. ARBOK 1966. OSLO . 1968. pp. 92 - 98.
- LEWIS (J.W.), BENTLEY (K.W.) and COWAN (A.).
(1971). Narcotic Analgesics and Antagonists.
Annual review of Pharmacology, 11 : 241 - 270.
- * LIETSCH (C.D)
(1969). L'immobilisation des Eléphants.
Cahiers bleus Vétérinaires. N° 16 : 35 - 39.
- LING (C.M).
(1971). The use of Immobilon in Pigs.
Vet. Rec. 89 :224.
- LING (C.M) and DOBBS (H.E).
(1971). Reversible Immobilization and Analgesia in the Bullock.
Vet. record. 89.
- * LISTER (R.E).
(1964). Structure -activity requirements in some novel thebaine-derived analgesics
J. Pharm. PHARMACOL. 16 : 364-366.
- * LISTER (R.E.).
(1966). The toxicity of some of the newer analgesics.
J. Pharm. Pharmacol. 18 : 364 - 382.
- * LITTLE (A.D).
(1971). Observations on sublingual Etorphine in human Volunteers.
11 page report by A.D. Little to Reckitt and sons Ltd. Hull.
- * LOCK (J.A) and HARTHOORN (A.M).
(1959). A note on the use of Suxamethonium chloride (succinylcholine chloride).
for restraint of Zebra.
Vet. Rec. 71 (13) : 334.
- * LOCK (J.A.) and HARTHOORN (A.M).
(1959). The use of Succinylcholine chloride (Suxamethonium chloride) for the control
and management of wild Animals.
Vet. Rec. 71 (43) : 919 - 920.
- LYON (D.G.).
(1971). The Immobilisation of cattle and related species.
Vet. Rec. 89 :254.

- * MARSBOOM (R), MORTELMANS (J), VERCRUYSSSE (J), THIENPONT (D).
(1962). Effective sedation and Anesthesia in Gorillas and Chimpanzee.
Nordish Vet. Med. **14** (1) : 95 - 101.

- MARSBOOM (R) and MORTELMANS (J).
(1964). Some pharmacological aspects of Analgesics and Neuroleptiques and their use for Neuroleptanalgesia in Primates and Lower Monkeys.
Small. Anim. Anesthesia Symp. LONDON, July 1963. pp 31-44.

- * MARSBOOM (R) and SYMOENS (J).
(1968). Azapérone (R 1929) as a sedative for Pigs.
Tijdschr. Diergeneesk. **93** , (1) : 3 - 15.

- * MARSBOOM (R).
(1970). On the Pharmacology of Azeperone, a Neuroleptic for the Restraint of Wild Animals.
Proc. Int. Symp. Wild Animals BEERSE. Belgium.

- MATHEWS (M).
(1971). The use of Ketamine to Immobilize a Black Leopard.
J. Zoo. Anim. Med. **2** (2) : 25.

- MITCHELL (R.J.).
(1970). The use of Immobilon.
The Vet. Rec. **87** : 637.

- * MONTGOMERY (G.G).
(1961). A modification of the Nicotine Dart Capture Method.
Journ. Wildl. Mgmt. **25** .(1).
- * MORTELMANS (J).
(1971). L'Anesthésie des animaux sauvages.
Ann. Med. Vet. **5** : 317 - 332.

- * MÜLLING (M) and HENNING (H).
(1971). The use of Bay Va 1470 ("ROMPUN") for the capture of wild animals (Red, Fallow and Roedeer).
Vet. Med. Review. **1** : 73 - 83.

- * NIEKERK (J.W) Van, PIENAAR (U. de V) and FAIRALL (N).
(1963). Immobilizing drugs used in the capture of wild animals in the Krüger Park National.
J.S. Afr. Vet. Med. Assn. **34** : 403 - 411.

- * NIEKERK (J.W. van) and PIENAAR (U. de V).
(1963). Adaptation of the immobilizing techniques to the capture, marking and translocation of game animals in the Kruger National Park.
KOEDOE **5** : 137 - 143.

- * ORR (D.J.C) and MOORE-GILBERT (S.M)
(1964). Field immobilisation of young wildebeest with Succinylcholine chloride .
East Africa Wildfile Journal. **2** : 60 - 66.

- * PARKE-DAVIS.
Sernylan Files : Use of Sernylan in wild, exotic and Zoo animals, and pharmacology of Sernylan pp. 15 - 25 (Brochure Parke - Davis).
- * PIENAAR (U.deV)
(1963). Elephant control in National Parks : a new approach.
Oryx, 7, 1, : 35 - 38.
- * PIENAAR (U. de V) and VAN NIEKERK (J.W).
(1963). The capture and translocation of three species of wild Ungulates in the E. Transvaal with special reference to R05 - 2807 / B-SF (Roche) as a tranquillizer in game animals.
J. Res. Nat. Parks S. Afr. (KOEDOE). 6 : 83 - 91.
- * PIENAAR (U. de V) and FAIRALL (N).
(1963). A preliminary note on the use of Quiloflex (Benzodioxane hydrochloride) in the immobilization of game.
KOEDOE. 6 : 109 - 115.
- * PIENAAR (U. de V) .
(1966). Capture and Immobilization techniques currently employed in the Kruger National Parks and other, South-African National Parks, and provincial reserves.
pp. 9 Mimeo. SKUKUZA. E. Ivl. South-Africa.
- * PIENAAR (U de V) VAN NIEKERK (J.W), YOUNG (E), VAN WYK (P) and FAIRALL (N).
(1966). The use of Oripavine hydrochloride (M.99) in the drug immobilisation and marking of wild African Elephants (*Loxodont Africana*) in the Kruger National Parks.
J. Res Nat. S. afr. (KOEDOE) 9 : 108 - 123.
- * PIENAAR (U. de V) Van NIEKERK (J.W), YOUNG (E), VAN MYK (P) and FAIRALL (N)
(1966). Neuroleptic Narcosis of large wild herbivores in South African National Parks with the new potent morphine analogues M.99 and M.183.
J.S. Afr. Vet. Med. Assoc. 37 (3) : 277 -291.
- * PIENAAR (U. de V)
(1967). The field immobilization and capture of Hippopotami (*Hippopotamus amphibius* Linnaeus) in their aquatic elements.
J. Res. Nat. Parks S. Afr. (KOEDOE). 10 : 149 - 157.
- * PIENAAR (U. de V)
(1967). Operation "KHOMANDLOPFU"
Koedoe. 10 :158 - 164.
- * PIENAAR (U. de V).
(1968). Recent advances in the field immobilization and restraint of wild Ungulates in South African National Parks.
Antwerp. Zoo Journal. 48 : 17 - 38.
- * PIENAAR (U. de V).
(1968). The use of the immobilizing drugs in conservation procedures for Roan Antelope.
Acta Zool. et Pathol. Antwerp. 46 : 39 - 51.

- * PIENAAR (U. de V).
(1969). The use of drugs in the field Immobilization and restraint of wild Mammals in South African Parks.
Antwerp. Zoo Journal, **48** : 163 - 177.
- * PIENAAR (U. de V).
(1969). Capture and Immobilizing techniques currently employed in South African National Parks and Reserves. A practical guide to the study of the productivity of large Herbivores. Edited by Frank B. Gotley and Helmut. K. Buechner. Ch. 9- Part 2 pp 132. 144. (Blackwell Scientific Publications Oxford and Edimburg, 1969).
- * PIENAAR (U. de V), LE RICHE (E), LE ROUX (C.S).
(1969). The use of drugs in the management and control of large Carnivorous Mammals. *Koedoe*, **12** : 177 - 183.
- * PIENAAR (U. de V).
(1972). 3 Communications for the Specialised University. Course on Wildlife capture techniques and general husbandry,
ONDERSTPOORT (South Africa) 24th 2-th July 1972.
1/- The drug Immobilization of South African Antelope species.
2/- The capture and Restraint of Wild Herbivores by mechanical methods.
3/- Darting and Injection equipment and Techniques.
- * PISTEY (W.R) and WRIGHT (J.F.).
(1959). Immobilization of captive wild animals.
Vet. Med, **54** (10) : 446 - 449.
- * PLAYER (I.C).
(1967). The translocation of the White Rhinoceros : a success in Wildlife Conservation in South Africa.
J. Fauna Pres. Soc. (ORYX) **60** (2) - : 137 - 150.
- RATCLIFFE (H.L).
(1962). Diazepam (tranimul) as a tranquilizer for zoo animals.
Rept Penrose Res. Lab, Zool. Soc. Phila. pp 10 - 13.
- * RECKITT and COLMAN (Africa) Ltd Cape Town. Game Immobilization Division "The M-series in game Immobilization" Brochure.
- * RECKITT and COLMAN (Africa) : M.99 (Reckitt) and M.285 (Reckitt) :
Nomenclature and classification ; Conditions of supply ; Agreement by Applicant ; Procedure for importation of M.99 (Reckitt).
Attached : "Notes on Acute Poisoning with Narcotics with special reference to accidental administration of M.99 (Reckitt).".
- * RECKITT and COLMAN .
(1972). Pharmaceutical Division, Hull (England) . " A revolutionary technique : reversible immobilisation and analgesia : IMMOBILON - REVIVON".
Brochure Reckitt and Colman . 20 pages.

- * RINEY (T) and KETTLITZ (W.L.).
(1964). Management of large Mammals in the Transvaal *Mammalia* 28(2) : 189 - 249.
- * ROTH (H.H) and MONTEMAYOR -TACA (B).
(1971). Immobilization of the Tamaraw (Anoa Midorensis)
(*Philippine Journal Vet. Med.* 10 : 45 - 48.
- SAGNER (G.) and HAAS (G).
(1969). Ein neues Mittel zur Anaesthesie (brochure Squibb) und Immobilisation von Haus- und Wildtieren.
Verhandlungsbericht des XI Int. Symp. über die Erkrankungen der Zoo - tiere.
ZAGREB . 1969. pp. 131-133.
- * SEAL (U.S), ERICKSON (A.W) and MAYO (J.G).
(1970). Drug Immobilization of the Carnivora. *Int. Zoo Yearbook*, 10 : 157 - 170.
- SHIRES (R.M) and LEACH (T.M).
(1971). The use of Immobilon.
Vet. Rec. 89 (6). 176.
- * SHORT (R.V) and SPINAGE (C.A).
(1967). Drug immobilization of the Defassa Waterbuck.
Vet. Rec. 81 : 336 - 340.
- * SOMA (L.D) and SHIELDS (D.R)
(1964). Neuroleptanalgesia produced by Fentanyl and Droperidol.
J.A.V.M.A. 145 (9) : 897 - 902.
- SOMERS (G.F.).
(1965). Tranquillizers for Elephants.
"Ours" Magazine 4: (3) : 8 - 12.
- SOMERS (G.F)
(1970). The analgesic properties of Etorphine and its analogues.
L'Anesthésie vigile et subvigile, 1 : 65 - 75.
- STOCHMAN (M.J.R).
(1970). The use of Immobilon.
Vet. Rec. 87 : 518 - 519.
- STRATTON (J.L).
(1971). Euthanasia in the Dog.
Vet. Rec. 87 : 112.
- * TALBOT (Lee M) and LAMPREY (M.F).
(1961). Immobilization of free ranching East African Ungulates with Succinylcholine chloride.
J. Wildl. Mgmt. 25 (3) : 303 - 310.
- TAYLOR (D.C) and CHANDLER (N).
(1971). Cesarean section in a zebra.
(*Equus burchelli bomi*). *Vet. Rec.* 89 : 388 - 389.

- * THOMAS (J.W), RICHARD (M), ROBINSON , MARBURGER (R.G)
(1967). The use of Diazepam in the capture and handling of Cervids.
J. Wildl. Mgmt. **31** (4) : 686 - 692.
- * WALLACH (J.D).
(1966). Immobilization and translocation of the White (Squarred - Lipped) Rhinoceros.
J.A. V.M.A. **149** :871 - 874.
- * WALLACH (J.D) FRUEH (R) and LENTZ (M).
(1967). The use of M.99 as an Immobilizing analgesic agent in captive wild animals.
J. Amer. Vet. Med. Ass. **151** (7), : 870-876.
- * WALLACH (J.D) et ANDERSON (J.L.)
(1968). Oripa vine (M99) combinations and solvents for immobilisation of the African Elephants.
J. Amer. Vet. Med. Ass. **153** (7) : 793 - 797.
- * WALLACH (J.D)
(1969). Etorphine (M99), anew Analgesic immobilizing agent and its antagonists.
Veterinary Medicine **64** (1) : 53 - 58.
- WEAVER (B. M. Q) and HALL (LW).
(1970). The use of Immobilon.
Vet. Rec. **87** : 763 - 764.
- WHITELEY (H).
(1970). The use of Immobilon.
Vet. Rec. **87** : 637.
- WHITELEY (H).
(1970). Thd use of Immobilon .
Vet. Rec. **87** : 811 - 812.
- WILLIAMS (W.H), MEEKS (L.A) and GUNNING (B.E).
(1969). Tolerance to Etorphine (M.99).
Comminucation to the 8 th Meeting of the Society of TOxicology.
- * WILLIAMSON (W.V) and WALLACH (J.D).
(1968). M.99 induced recumbency and analgesia in Giraffe.
J. Amer. Vet. Med. Assn. **153** (7) : 816 - 817.
- * WILSON (V.J)
(1967). The use of oripavine hydrochloride (M.99 in the drug immobilization of Duiker (*Sylvicapra grimmia*). *Arnoldia*, National museums of Southern Rhodesia. **3** (20) : 1 - 6.
- WOOLF (A) et SWART (J.H).
(1970). Etorphine hydrochloride :anaesthetic for surgery on an elk. (*Cervus canadensis canadensis*).
J.A. V.M.A. **157** (5) : 641 - 642.

WOOLF (A) .

(1970). Immobilization of captive and free ranging white - tailed deer, (*Odocoileus virginianus*) with Etorphine hydrochloride.

J.A. V.M.A. 157 (5) : 636 - 640.

* YOUNG (E).

(1966). Use of Anaesthetics in the transport of animals.

Internat. Zoo Yearbook, 6 : 273.

* YOUNG (E) .

(1966). The use of Tranquillizers, Muscle relaxants and Anesthetics, as an aid in the management of wild Carnivorous in captivity. Twenty five case Reports.

J. S. Afr. Vet. Med. Assn. 37 (3) : 293 - 296.

YOUNG (E)

(1972). Special case and supportive treatment of newly captured and especially immobilised individuals.

Communication for the Onderstepoort Congress 24-28 July 1972.

* YOUNG (E).

(1972). Note on the Immobilization and restraint of the Addo-Elephant (sous-presse).

* YOUNG (E) et PENZHORN (B.L).

(1972). Notes on the reaction of the Cape Mountain Zebra to certain chemical Immobilizing drugs. (Sous-presse).

YOUNG (E) et Coll.

A paraître, un volume "Wildlife Management.", comprenant entre autre, un important chapitre sur l'Immobilisation rédigé par A.M. HARTHOORN et Coll.

